

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 08 May 2001 (08.05.01)	Applicant's or agent's file reference 00044PCT-A
International application No. PCT/JP00/05968	Priority date (day/month/year) 01 September 1999 (01.09.99)
International filing date (day/month/year) 01 September 2000 (01.09.00)	
Applicant IIMURA, Yoichi et al .	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

21 February 2001 (21.02.01)

☐

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

☐

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Antonia Muller
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年3月8日 (08.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/16105 A1

(51) 国際特許分類: C07D 211/32, 401/06, 498/04,
417/06, 413/06, A61K 31/445, 31/55, A61P 25/28, A61K
31/454, A61P 25/14, 43/00

(IIMURA, Yoichi) [JP/JP]; 〒305-0051 茨城県つく
ば市二の宮4-5-87 Ibaraki (JP). 小笹貴史 (KOSASA,
Takashi) [JP/JP]; 〒300-2436 茨城県筑波郡谷和原村
絹の台6-18-7 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/05968

(22) 国際出願日: 2000年9月1日 (01.09.2000)

(74) 代理人: 古谷 馨, 外 (FURUYA, Kaoru et al.); 〒
103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町花長
ビル6階 Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): CA, CN, KR, US.

(30) 優先権データ:
特願平11/247115 1999年9月1日 (01.09.1999) JP

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザ
イ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東
京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

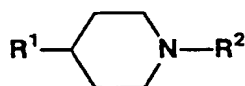
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 飯村洋一

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 4-SUBSTITUTED PIPERIDINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 4-置換ピペリジン誘導体

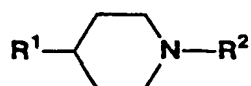


(I)

(57) Abstract: Novel compounds of general formula (I), pharmaco-
logically acceptable salts thereof, or hydrates of both, having excel-
lent acetylcholinesterase inhibitory activity: wherein R¹ and R² are
each a substituent.

(57) 要約:

本発明は、優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する新規化合物を提
供する。すなわち、式



(I)

(式中、R¹およびR²は置換基を示す。)で表される化合物もしくはその薬理学的
に許容される塩またはそれらの水和物を提供する。

WO 01/16105 A1

明細書

4-置換ピペリジン誘導体

技術分野

本発明は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤として有用な新規化合物、その塩、その水和物およびその製造法に関する。

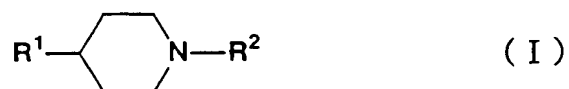
従来技術

アルツハイマー型老年痴呆等の老年痴呆、脳血管性痴呆、注意欠陥多動障害等は脳のコリン作動性機能低下を伴うことが知られている。現在、これらの疾患の治療薬としてアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の有用性が認められており、実際に臨床でも応用されている。例えば、その代表的な治療薬である塩酸ドネペジル (Donepezil Hydrochloride, 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩)をはじめ、リバスティグミン(Rivastigmine, N-エチル-N-メチルカルバミン酸 3-[1-(ジメチルアミノ)エチル]フェニル)、メトリフォネート(Metrifonate, (2,2,2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル)リン酸ジメチル)、塩酸タクリン(Tacrine Hydrochloride, 1,2,3,4-テトラヒドロ-9-アクリジナミン)、臭化水素酸ガラントミン(Galanthamine Hydrobromide)、ネオスティグミン(Neostigmine)、フィゾスチグミン(Physostigmine)等が知られている。

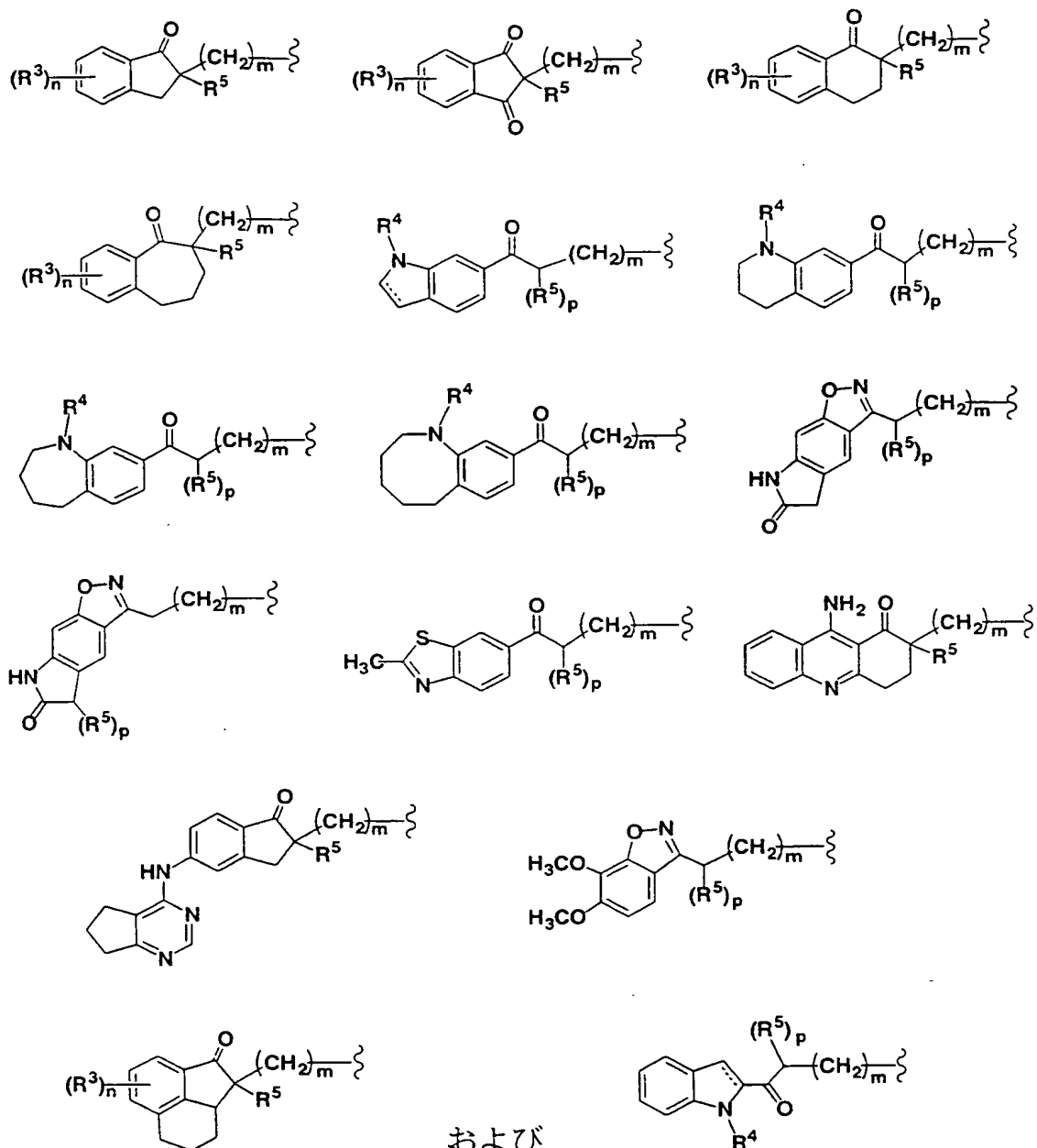
しかしながら、前記治療薬の中で、実際に臨床で使用され、かつ、疾患に対する薬理活性、副作用、投与回数、投与形態等の点で十分な有用性が認められているのは塩酸ドネペジルだけであり、これ以外には臨床上有用性のあるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤は見出されていない。塩酸ドネペジルは優れた薬剤であるが、さらに優れた効果を有するアセチルコリンエステラーゼ阻害剤があれば、臨床における薬剤選択肢が広がることから、塩酸ドネペジルの他にも、優れた効果を有し有用性の高いアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の提供が切望されている。

発明の開示

本発明者らは、上記事情に鑑みて、より優れた効果を有し、かつ安全性もより高い薬剤を開発すべく、永年にわたって精力的に研究を重ねた結果、式

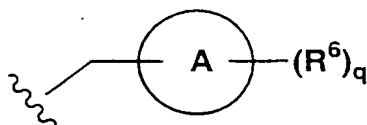


(式中、 R^1 は式



(式中、 R^3 は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシアルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、シアノ C_{1-6} アルキル基、アミノ C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、シアノ C_{1-6} アルコキシ基、低級アシル基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、メルカプト基または C_{1-6} チオアルコキシ基を示す； R^4 は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す； R^5 はハロゲン原子(ただしフッ素原子を除く)、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、シアノ C_{1-6} アルキル基、アミノ C_{1-6} アルキル基、ニトロ基、アジド基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルボキシ基、メルカプト基または C_{1-6} チオアルコキシ基を示す；部分構造 --- は単結合または二重結合を示す； m は0または1ないし6の整数を示す； n は1ないし4の整数を示す； p は1または2の整数を示す。) で表される基から選ばれたいずれかの基を示す；

R^2 は C_{3-8} シクロアルキルメチル基、2, 2-(アルキレンジオキシ)エチル基または式



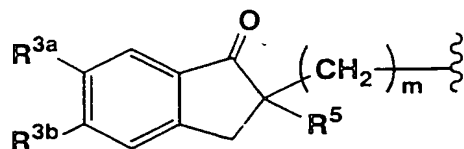
(式中、環Aはベンゼン環または複素環を示す； R^6 はそれぞれ同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシアルコキシ基、アリールオキシ基、アラールキルオキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、シアノ C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、シアノ C_{1-6} アルコキシ基、低級アシル基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアミド基、メルカプト基また

は C_{1-6} チオアルコキシ基を示し、さらに、 R^6 は2つの R^6 どうしで脂肪環、芳香環、ヘテロ環またはアルキレンジオキシ環を形成してもよい； q はそれぞれ0または1ないし5の整数を示す。)で表される基を示す。)で表される新規化合物を合成することに成功し、さらに、前記式(I)で表わされる化合物、その塩およびこれらの水和物が優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有し所期の目的を達することを見出して、本発明を完成した。

すなわち、本発明の第一の特徴は、

(1) 前記式(I)で表される化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物にあり、さらに、

(2) 前記(1)において、 R^1 は式



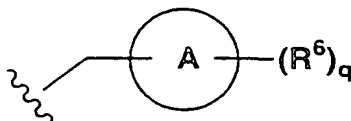
(式中、 R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ同一または相異なって C_{1-6} アルコキシ基を示す； R^5 および m は前記定義に同意義を示す。)で表わされる基であってもよく、

(3) 前記(2)において、 R^{3a} および R^{3b} はメトキシ基であってもよく、

(4) 前記(1)ないし(3)において、 R^5 は塩素原子または臭素原子であってもよく、

(5) 前記(1)ないし(4)において、 m は1であってもよく、

(6) 前記(1)において、 R^2 は式



(式中、環A、 R^6 および q は前記定義に同意義を示す。)で表される基であってもよく、

(7) 前記(6)において、環Aはベンゼン環であってもよく、

(8) 前記(6)において、環Aはピリジン環であってもよく、

(9) 前記 (6) において、q は 1 または 2 の整数であってもよく、

(10) 前記 (1) において、化合物は、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-1-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ブロモ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ヨード-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メチル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-エチル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-アジド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-アミノ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メチルアミノ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ジメチルアミノ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-アセタミド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メタンスルホンアミド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-クロロ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン、

3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2,2-ジクロロ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン、

5,7-ジヒドロ-3-{1-クロロ-2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル}-6H-ピロロ[4,5-f]-1,2-ベンズイソオキサゾール-6-オン、

5,7-ジヒドロ-3-{1,1-ジクロロ-2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル}-6H-ピロロ[4,5-f]-1,2-ベンズイソオキサゾール-6-オン、

1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-2-クロロ-1-プロパノンおよび

1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-2,2-ジクロロ-1-プロパノンから選ばれたいずれかの化合物であってもよい。

また、本発明の第二の特徴は、

(11) 前記 (1) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる医薬にあり、さらに、

(12) 前記 (11) における医薬はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であってもよく、

(13) 前記 (11) における医薬は各種老人性痴呆症、脳血管性痴呆または注意欠陥多動障害の治療・予防・改善剤であってもよく、

(14) 前記 (13) における老人性痴呆症はアルツハイマー型老年痴呆症であってもよい。

本発明は、前記 (1) 記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量および薬理上許容できる担体を含む医薬組成物を提供する。

また、本発明は、前記 (1) 記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与し、アセチルコリンエステラーゼ阻害が有効な疾患を予防・治療・改善する方法および各種老人性痴呆症、脳血管性痴呆または注意欠陥多動障害を治療・予防・改善する方法を提供する。

更に、本発明は、前記 (1) 記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩

またはそれらの水和物をアセチルコリンエステラーゼ阻害が有効な疾患の予防・治療・改善剤を製造することに用いる用途、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤を製造することに用いる用途および各種老人性痴呆症、脳血管性痴呆または注意欠陥多動障害の予防・治療・改善剤を製造することに用いる用途を提供する。

以下に、本願明細書において記載する記号、用語等の意味を説明し、本発明を詳細に説明する。

なお、本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体や同位体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての、幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体などの異性体、異性体混合物および同位体を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよく、また、いずれか一の同位体でもよい。したがって、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。さらに結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形単一あるいは混合物であってもよく、無水物以外に水和物であってもよい。

前記式(1)中、 R^1 の定義において R^3 で示される「ハロゲン原子」とは、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等の原子を示し、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。また、 R^5 で示される「ハロゲン原子」とは、フッ素原子を除いたハロゲン原子を示し、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等の原子があげられるが、好ましくは塩素原子、臭素原子である。

前記 R^3 、 R^4 および R^5 で示される「 C_{1-6} アルキル基」とは、炭素数1ないし6のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、1-メチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基等の直鎖または分枝状アルキル基があげられる。

前記 R^3 で示される「 C_{3-8} シクロアルキル基」とは、炭素数3ないし8の環状アルキル基を意味し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、

シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等があげられる。

前記 R^3 および R^5 で示される「 C_{1-6} アルコキシ基」とは、前記定義における「 C_{1-6} アルキル基」に同意義の基が酸素原子と結合した基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の直鎖または分枝状アルコキシ基があげられる。

前記 R^3 で示される「 C_{1-6} アルコシアルコキシ基」とは、前記定義における C_{1-6} アルコキシ基に同意義の基にさらに「 C_{1-6} アルコキシ基」が結合した基を意味し、例えばメトキシメトキシ基、メトキシエトキシ基、メトキシプロポキシ基、エトキシメトキシ基、エトキシエトキシ基、エトキシプロポキシ基、プロポキシプロポキシ基等があげられる。

前記 R^3 および R^5 で示される「ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基」とは、前記定義における C_{1-6} アルキル基に同意義の「 C_{1-6} アルキル基」に1または2個以上の同一または相異なるハロゲン原子が結合した基を意味し、例えばクロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、フルオロエチル基、ジフルオロエチル基、トリフルオロエチル基等があげられる。

前記 R^3 および R^5 で示される「ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基」とは、前記定義における C_{1-6} アルキル基に同意義の基に1または2個以上の水酸基が結合した基を意味し、例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、2,3-ジヒドロキシプロピル基等があげられる。

前記 R^3 および R^5 で示される「シアノ C_{1-6} アルキル基」とは、前記定義における C_{1-6} アルキル基に同意義の基に1または2個以上のシアノ基が結合した基を意味し、具体的には例えばシアノメチル基、シアノエチル基、シアノプロピル基等があげられる。

前記 R^3 で示される「ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基」とは、前記定義におけるハロゲン化 C_{1-6} アルキル基に同意義の「ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基」が酸素原子

に結合した基を意味し、「ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基」とは、前記定義におけるヒドロキシ C_{1-6} アルキル基に同意義の「ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基」が酸素原子に結合した基を意味し、また、「シアノ C_{1-6} アルコキシ基」とは、前記定義におけるシアノ C_{1-6} アルキル基に同意義の「シアノ C_{1-6} アルキル基」が酸素原子に結合した基を意味する。

前記 R^3 で示される「低級アシル基」とは、炭素数1ないし6の脂肪酸から誘導される直鎖または分枝状アシル基を意味し、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等があげられる。

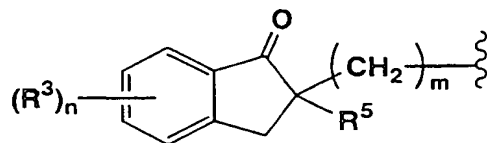
前記 R^3 および R^5 で示される「置換されていてもよいアミノ基」とは、窒素原子が C_{1-6} アルキル基等の基で置換されていてもよいアミノ基を意味し、さらに、当該アミノ基には環状のアミノ基も含まれる。当該「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えばアミノ基($-NH_2$)、メチルアミノ基($-NHCH_3$)、ジメチルアミノ基($-N(CH_3)_2$)、ピロリジニル基、ピラゾリニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基等があげられる。

前記 R^3 および R^5 で示される「置換されていてもよいカルバモイル基」とは、窒素原子が C_{1-6} アルキル基等の基で置換されていてもよいアミド基を意味し、さらに、当該アミド基には環状アミンのアミド基も含まれる。当該「置換されていてもよいアミド基」としては、例えばアミド基($-CONH_2$)、N-メチルアミド基($-CONHCH_3$)、N,N-ジメチルアミド基($-CON(CH_3)_2$)、N-エチルアミド基($-CONHC_2H_5$)、N,N-ジエチルアミド基($-CON(C_2H_5)_2$)、N-メチル-N-エチルアミド基($-CON(CH_3)C_2H_5$)、ピロリジニルカルボニル基、ピラゾリニルカルボニル基、ピペリジルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基等があげられる。

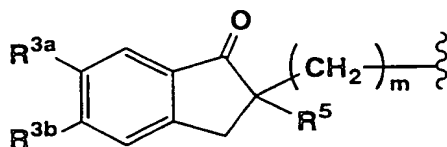
前記 R^3 および R^5 で示される「 C_{1-6} チオアルコキシ基」とは、前記定義における C_{1-6} アルキル基に同意義の基が硫黄原子に結合した基を意味し、例えばメチルチオ基($-SCH_3$)、エチルチオ基($-SC_2H_5$)等があげられる。

前記式 (I) 中、 R^1 において、記号 m は 0 または 1 ないし 6 の整数を示すが、 m として好ましくは 0 または 1 ないし 5 の整数であり、より好ましくは 0 または 1 ないし 3 の整数であり、さらに好ましくは 0 または 1 ないし 2 の整数であり、もっとも好ましくは 0 または 1 である。また、記号 n は 1 ないし 4 の整数を示すが、 n として好ましくは 1 ないし 3 の整数であり、より好ましくは 1 または 2 の整数である。また、記号 p は 1 または 2 の整数を示すが、 p として好ましくは 1 である。

前記式 (I) において、 R^1 における好ましい基としては



(式中における各記号は前記定義に同意義を示す。) で表わされる基である。より好ましくは式



(式中、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^5 および m は前記定義に同意義を示す。) で表される基であり、かかる場合におけるさらに好ましい基としては、 R^{3a} および R^{3b} がメトキシ基である基である。 R^1 におけるもっとも好ましい基としては、[(5,6-ジメトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチル基、[(5,6-ジメトキシ-2-ブロモ-1-インダノン)-2-イル]メチル基等である。

前記式 (I) において、 R^2 で示される「 C_{3-8} シクロアルキルメチル基」における「 C_{3-8} シクロアルキル基」とは、前記定義における C_{3-8} シクロアルキル基に同意義の基を意味し、当該「 C_{3-8} シクロアルキルメチル基」とは、前記 C_{3-8} シクロアルキル基がメチル基に結合した基を意味する。例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル基等があげられ、これらの中でもシクロヘキシルメチル基がより好ましい。

前記 R^2 で示される「2, 2-(アルキレンジオキシ) エチル基」とは、エチル基の末端炭素原子が環状アルキレンジオキシ基で置換された基(アセタール基)を意味し、例えば2, 2-(エチレンジオキシ) エチル基(別名：(1, 3-ジオキソラン-2-イル) メチル基)、2, 2-(プロピレンジオキシ) エチル基(別名：(1, 3-ジオキサラン-2-イル) メチル基)、2, 2-(ブチレンジオキシ) エチル基(別名：(1, 3-ジオキセパン-2-イル) メチル基)等があげられ、これらの中でも2, 2-(エチレンジオキシ) エチル基がより好ましい。

前記 R^6 で示される「アリールオキシ基」における「アリール基」とは、芳香環を構成した炭化水素環基を意味し、例えばフェニル基、インデニル基、ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、アンスニル基、フェナントレニル基等の単環式、二環式または三環式のアリール基があげられる。当該「アリールオキシ基」とは、前記アリール基が酸素原子と結合した基を意味し、例えばフェノキシ基、ナフチルオキシ基等があげられる。

前記 R^6 で示される「アラルキルオキシ基」とは、前記アリール基に同意義の基が C_{1-6} アルキル基と結合し、当該アリールアルキル基がさらに酸素原子と結合した基を意味し、例えばベンジルオキシ基、フェニルエトキシ基、フェニルプロポキシ基、ナフチルメトキシ基等があげられる。

前記 R^6 で示される「ハロゲン原子」、「 C_{1-6} アルキル基」、「 C_{3-8} シクロアルキル基」、「 C_{1-6} アルコキシ基」、「 C_{1-6} アルコキシアルコキシ基」、「ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基」、「ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基」、「シアノ C_{1-6} アルキル基」、「ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基」、「ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基」、「シアノ C_{1-6} アルコキシ基」、「低級アシル基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいアミド基」および「 C_{1-6} チオアルコキシ基」とは、前記定義におけるハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシアルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、シアノ C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、シアノ C_{1-6} アルコキシ基、

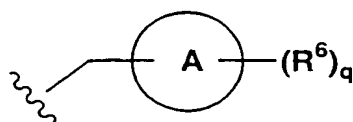
低級アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアミド基および C_{1-6} チオアルコキシ基にそれぞれ同意義を示す。 C_{1-6} アルコキシカルボニル基とは、前記 C_{1-6} アルコキシ基がカルボニル基と結合した基を意味し、具体的には例えばメトキシカルボニル基 ($-COOCH_3$)、エトキシカルボニル基 ($-COOC_2H_5$) 等を挙げることができる。

前記 R^6 の定義において、2つの R^6 どうしで脂肪環を形成した例としては、例えばシクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環等があげられる。また、芳香環を形成した例としては、例えばベンゼン環等があげられる。さらに、ヘテロ環を形成した例としては、例えばフラン環、チオフエン環、ピロール環、イミダゾール環、オキサゾール環、チアゾール環、トリアゾール環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、ジオキサン環、ジオキソラン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、チオモルホリン環等があげられ、アルキレンジオキシ環を形成した例としては、例えばメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基等があげられる。

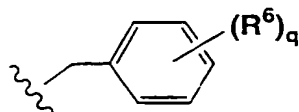
前記 R^2 において、環Aで示される「複素環」とは、窒素原子、硫黄原子、酸素原子等のヘテロ原子を1ないし4個含む環を意味し、「5ないし14員芳香族複素環」および「5ないし10員非芳香族複素環」が含まれる。「5ないし14員芳香族複素環基」としては、例えば窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる原子を1ないし4個含む単環式、二環式または三環式の5ないし14員芳香族複素環があげられ、例えば (1) ピロール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピラゾール、イミダゾール、インドール、イソインドール、インドリジン、プリン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キソキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、イミダゾトリアジン、ピラジノピリダジン、アクリジン、フェナントリジン、カルバゾール、カルバゾリン、ペリミジン、フェナントロリン、フェナシン環等の含窒素芳香族複素環； (2) チオフエン、ベンゾチオフエン環等の含硫黄芳香族複素環； (3) フラン、ピラン、シク

ロベンタピラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン環等の含酸素芳香族複素環；(4)チアゾール、イソチアゾール、ベンズチアゾール、ベンズチアジアゾール、フェノチアジン、イソキサゾール、フラザン、フェノキサジン、ピラゾロオキサゾール、イミダゾチアゾール、チエノフラン、フロピロール、ピリドオキサジン環等のような窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる2個以上の異種原子を含んでなる芳香族複素環があげられる。「5ないし10員非芳香族複素環」とは、1ないし4個の炭素原子が窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるいずれかのヘテロ原子で置換された炭化水素環を意味し、さらに不飽和縮合環をも含む意である。当該「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えばピロリジン、ピロリン、ピペリジン、ピペラジン、イミダゾリン、ピラゾリン、イミダゾリン、モルフォリン、テトラヒドロピラン、アジリジン、オキシラン、オキサチオラン環や、フタルイミド、スクシンイミド等があげられる。環Aにおける好ましい環としては、ベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピペリジン、ピペラジン、モルフォリン環があげられる。

前記式(I)において、 R^2 における好ましい基としては式



(式中、環A、 R^6 およびqは前記定義に同意義を示す。)で表される基があげられ、より好ましくは式



(式中、 R^6 およびqは前記定義に同意義を示す。)で表される基である。

本発明にかかる前記式(I)で表される化合物における好ましい態様には、例えば1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-1-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ブロモ-1-インダノン)-

2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ヨード-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メチル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-エチル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-アジド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-アミノ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メチルアミノ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ジメチルアミノ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-アセタミド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メタンスルホンアミド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-クロロ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン、3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2,2-ジクロロ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン、5,7-ジヒドロ-3-[1-クロロ-2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4,5-f]-1,2-ベンズイソオキサゾール-6-オン、5,7-ジヒドロ-3-[1,1-ジクロロ-2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4,5-f]-1,2-ベンズイソオキサゾール-6-オン、1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-2-クロロ-1-プロパノン、1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-2,2-ジクロロ-1-プロパノン等から選ばれるいずれかの化合物があげられ、本発明がこれらの態様に限定されないことはいうまでもないことである。

また本発明における「薬理学的に許容される塩」とは、本発明にかかる化合物と付加塩を形成したものであれば特に限定されないが、例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などのハロゲン化水素酸塩；硫酸塩、硝酸塩、

過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩などの無機酸塩；酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩などの有機カルボン酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩などの有機スルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、プロカイン塩、ピリジン塩、フェネチルベンジルアミン塩などのアミンとの塩；ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩等があげられ、好ましくは塩酸塩、シュウ酸塩である。

本発明にかかる前記式（I）で表される化合物の製造においては、反応における原料化合物は塩や水和物を形成していてもよく、反応を阻害しないものであれば特に限定されるものではない。本発明に係る化合物（I）がフリー体として得られる場合は、前記の化合物（I）が形成していてもよい塩の状態に常法に従って変換することができる。本発明に係る化合物（I）について得られる種々の異性体は、通常の分離手段（例えば再結晶、クロマトグラフィー等）を用いることにより精製し、単離することができる。特に、本発明化合物の光学活性体が必要な場合には、例えば光学活性な試薬を用いる方法（不斉合成）や、ラセミ体を光学分割する方法等によって得ることができる。

本発明にかかる前記式（I）で表される化合物は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等の剤に製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。例えば経口製剤を製造するには、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯

味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支

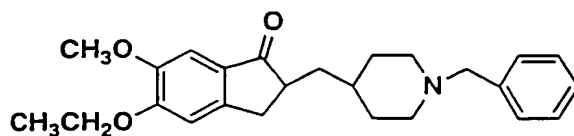
えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。外用剤を製造する際の方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防霉剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

本発明にかかる前記式（I）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を有効成分とする剤を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤などの剤として製剤化し、投与することができる。本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

以下に示す参考例、実施例（さらにその薬理学的に許容される塩、それらの水和物、それらを含んでなる医薬または医薬組成物）、試験例は例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

参考例 1

1-ベンジル-4-[(5-エトキシ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン



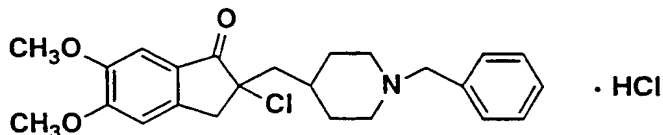
1-ベンジル-4-[(5-ヒドロキシ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.20 g (0.55 mmol) を THF 20 ml に溶解し、エタノール 0.064 ml (1.1 mmol)、トリフェニルフォスフィン 0.29 g (1.1 mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート 0.17 ml (1.1 mmol) を加えた。室温にて一晩攪拌後、減圧濃縮し得られた残渣に水 30 ml を加え、酢酸エチル 30 ml にて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 30 ml にて洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH-シリカゲル; n-ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、淡黄オイルとして標題化合物の遊離体 0.19 g (86%) を得た。

¹H-NMR (400MHz:CDCl₃) δ : 1.25-1.45 (4H, m), 1.52 (3H, t, J=7.2Hz), 1.65-1.77 (2H, m), 1.87-1.95 (1H, m), 1.96-2.06 (2H, m), 2.65-2.73 (2H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 3.22 (1H, dd, J=8Hz, J=17.6Hz), 3.54 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.18 (2H, q, J=7.2Hz), 6.84 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.23-7.35 (5H, m).

ESI-MS : m/z = 394 (M+H⁺).

実施例 1

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



以下の反応は窒素雰囲気下にて行った。

特開平 1-79151 号公報の実施例 4 に従って得た 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.25g (0.66 mmol) をテトラヒドロフラン (THF) 10ml に溶解し、-78℃ に冷却後、1.0M-リチウム・ビス(トリメ

チルシリル) アミド/THF溶液 0.99ml (0.99mmol) を注入した。30分間かけて-78℃から-10℃まで昇温した後、再び-78℃に冷却し、N-クロロコハク酸イミド 0.13g (0.97mmol) /THF (2ml) 溶液とヘキサメチルホスホルアミド (HMPA) 0.5ml 溶液を注入した。-78℃から徐々に室温まで昇温し、2時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50ml) を加え、酢酸エチル (50ml) で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (50ml) にて洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、減圧濃縮した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル系)、次いで分取用薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) にて精製し、淡黄色オイル状の標題化合物の遊離体 0.17g (62%) を得た。これを常法により塩酸塩とし、エタノール/t-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

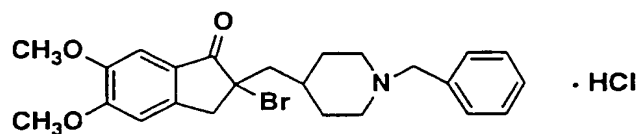
融点 ; 202-204℃.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.66-2.28 (7H, m), 2.60-2.74 (2H, m), 3.37-3.53 (4H, m), 3.92 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.13 (2H, dd, $J=13.2\text{Hz}$, $J=25.2\text{Hz}$), 6.80 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.42-7.47 (3H, m), 7.58-7.65 (2H, m), 12.42 (1H, bs).

ESI-MS ; $m/z=414$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例 2

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ブロモ-1-インダノン)-2-イル]メチル ピペリジン・塩酸塩



以下の反応は窒素雰囲気下にて行った。

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.25g (0.66mmol) をTHF 10mlに溶解し、-78℃に冷却後、1.0M-リチウム・ビス(トリメチルシリル) アミド/THF溶液 0.99ml (0.99mmol) を注入した。30分間かけて-78℃から-10℃まで昇温した後、再び-78℃に冷却し、臭素 0.051ml (1.00mmol) /THF (2ml) 溶液を注入した。-78℃から徐々に室温まで昇温し、一晚攪拌後、飽和塩

化アンモニウム水溶液 (50ml) を加え、酢酸エチル (50ml) で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (50ml) にて洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、減圧濃縮した。残渣を NH -シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n -ヘキサン/酢酸エチル系)、次いで分取用薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) にて精製し、淡黄色オイル状の標題化合物の遊離体 0.071g (24%) を得た。これを常法により塩酸塩とし、エタノール/ t -ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

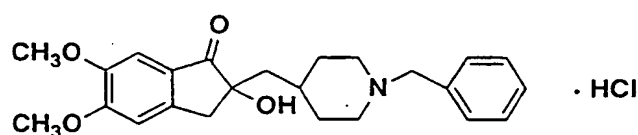
融点 ; 164-165°C.

^1H -NMR (400Mz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.74 (1H, dd, $J=6.4\text{Hz}$, $J=14.8\text{Hz}$), 1.89 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 2.04-2.28 (4H, m), 2.33 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 2.65-2.80 (2H, m), 3.42-3.68 (4H, m), 3.92 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.13-4.26 (2H, m), 6.81 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.45 (3H, bs), 7.58-7.66 (2H, m), 12.05 (1H, bs).

ESI-MS ; $m/z=458$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例 3

1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



以下の反応は窒素雰囲気下にて行った。

1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.25g (0.66mmol) を THF 10ml に溶解し、-78°C に冷却後、1.0M-リチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド/THF 溶液 0.99ml (0.99mmol) を注入した。30分間かけて -78°C から -10°C まで昇温した後、再び -78°C に冷却し、(10-カンファースルホン)オキサジリジン 0.22g (0.96mmol) / THF (2ml) 溶液を注入した。-78°C から徐々に室温まで昇温し、4時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50ml) を加え、酢酸エチル (50ml) で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (50ml) にて洗浄し、

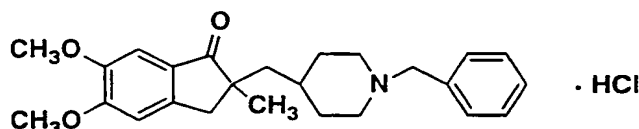
乾燥 (MgSO_4) 後、減圧濃縮した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル系) にて精製し、淡黄色オイル状の標題化合物の遊離体 0.26g (定量的) を得た。これを常法により塩酸塩とし、ジエチルエーテルを用いて固化し、淡黄色アモルファス状の標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.56-2.20 (7H, m), 2.58-2.74 (2H, m), 3.06-3.50 (5H, m), 3.89 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.14 (2H, bs), 6.82 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.42 (3H, bs), 7.60 (2H, bs), 12.04 (1H, bs).

ESI-MS; $m/z=396$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例 4

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メチル-1-インダノン)-2-イル]メチル ピペリジン・塩酸塩の合成



以下の反応は窒素雰囲気下にて行った。

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.25g (0.66mmol) を THF 10ml に溶解し、 -78°C に冷却後、1.0M-リチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド/THF 溶液 0.99ml (0.99mmol) を注入した。30分間かけて -78°C から -10°C まで昇温した後、再び -78°C に冷却し、ヨードメタン 0.062ml (0.99mmol) を注入した。 -78°C から徐々に室温まで昇温し、4時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50ml) を加え、酢酸エチル (50ml) で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (50ml) にて洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、減圧濃縮した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) にて精製し、淡黄色オイル状の標題化合物の遊離体 0.16g (62%) を得た。これを常法により塩酸塩とし、エタノール/t-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

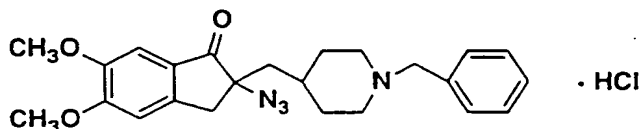
融点: $194-195^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.19 (3H, s), 1.50-1.85 (5H, m), 2.00-2.14 (2H, m), 2.44-2.60 (2H, m), 2.83 (1H, d, $J=17.2\text{Hz}$), 2.99 (1H, d, $J=17.2\text{Hz}$), 3.35 (2H, bt, $J=14\text{Hz}$), 3.90 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.08 (2H, bs), 6.82 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.35-7.50 (3H, m), 7.58 (2H, bs), 12.25 (1H, bs).

ESI-MS; $m/z=394$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例 5

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-アジド-1-インダノン)-2-イル]メチル ピペリジン・塩酸塩の合成



実施例 2 で得た 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ブromo-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.30g (0.65mmol) を N,N -ジメチルホルムアミド (9ml) に溶解し、酢酸 (3ml) とアジ化ナトリウム 0.21g (3.23mmol) / 水 (6ml) 溶液を加えた。70℃にて3時間攪拌後、室温まで冷却し、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (50ml) を加え、酢酸エチル (50ml) で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (50ml) にて洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) にて精製し、淡黄色オイル状の標題化合物の遊離体 0.18g (65%) を得た。これを常法により塩酸塩とし、エタノール/ t -ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

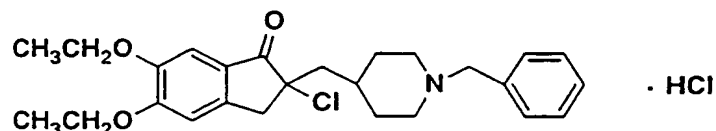
融点: 153-154℃.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ (ppm) 1.64-1.74 (1H, s), 1.82-1.94 (2H, m), 1.97-2.24 (4H, m), 2.64-2.78 (2H, m), 3.01 (1H, d, $J=17.2\text{Hz}$), 3.13 (1H, d, $J=17.2\text{Hz}$), 3.40-3.56 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.20 (2H, dd, $J=13.2\text{Hz}$, $J=19.6\text{Hz}$), 6.82 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.40-7.47 (3H, m), 7.58-7.67 (2H, m).

ESI-MS; $m/z=421$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例 6

1-ベンジル-4-[(5,6-ジエトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



本反応は窒素雰囲気で行った。1-ベンジル-4-[(5,6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.10 g (0.26 mmol) を THF 6 ml に溶解し、 -78°C に冷却後、1.0 M-リチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド/THF 溶液 0.38 ml (0.38 mmol) を注入した。30 分間かけて -78°C から -10°C まで昇温した後、再び -78°C に冷却し、N-クロロコハク酸イミド 0.051 g (0.38 mmol) の THF 4 ml 溶液を注入した。 -78°C から徐々に室温まで昇温し、4 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液 30 ml を加え、酢酸エチル 30 ml にて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 30 ml にて洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール) にて精製し、淡黄オイルとして標題化合物の遊離体 0.058 g (51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz: CDCl_3) δ : 1.34-1.48 (2H, m), 1.47 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.51 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.64-1.81 (4H, m), 1.90-2.03 (2H, m), 2.21 (1H, dd, $J=4\text{Hz}$, $J=14.4\text{Hz}$), 2.80-2.89 (2H, m), 3.45 (2H, s), 3.48 (2H, s), 4.11 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.18 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.79 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.22-7.33 (5H, m).

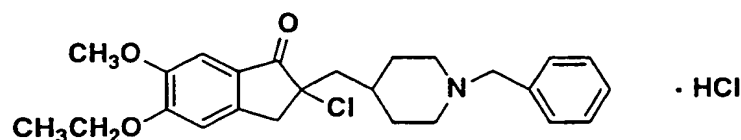
このフリー体を常法により塩酸塩に変換し、エタノール/ t -ブチルメチルエーテルから再結晶し、淡黄結晶として目的化合物を得た。

融点: $166-167^{\circ}\text{C}$.

ESI-MS : $m/z = 442$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例 7

1-ベンジル-4-[(5-エトキシ-6-メトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



本反応は窒素雰囲気で行った。参考例1で得た1-ベンジル-4-[(5-エトキシ-6-メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン0.14g (0.35mmol)をTHF 6mlに溶解し、 -78°C に冷却後、1.0M-リチウム・ピス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液 0.52ml (0.52mmol)を注入した。30分間かけて -78°C から -10°C まで昇温した後、再び -78°C に冷却し、N-クロロコハク酸イミド0.070g (0.52mmol)のTHF 6ml溶液を注入した。 -78°C から徐々に室温まで昇温し、4時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液30mlを加え、酢酸エチル30mlにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液30mlにて洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール)にて精製し、淡黄オイルとして標題化合物の遊離体0.077g (52%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz: CDCl_3) δ : 1.35-1.50 (2H, m), 1.53 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.64-1.82 (4H, m), 1.92-2.04 (2H, m), 2.21 (1H, dd, $J=4\text{Hz}$, $J=14.4\text{Hz}$), 2.82-2.90 (2H, m), 3.46 (2H, s), 3.49 (2H, s), 3.91 (3H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 6.80 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.24-7.33 (5H, m).

このフリー体を常法により塩酸塩に変換し、エタノール/tert-ブチルメチルエーテルから再結晶し、淡黄結晶として目的とする標題化合物を得た。

融点: $165-167^{\circ}\text{C}$.

ESI-MS: $m/z = 428$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

薬理試験例

以下に、本発明にかかる化合物の医薬としての有用性を示す薬理試験例を掲げる。

[In vitroアセチルコリンエステラーゼ阻害作用]

アセチルコリンエステラーゼ源として、ラット脳ホモジネートを用いて、Ellman

らの方法¹⁾に準拠してエステラーゼ活性を測定した。マウス脳ホモジネートに、基質としてアセチルチオコリン、被検体及びDTNB[5,5'-ジチオビス(2-ニトロ安息香酸)]を添加し、インキュベーション後、産生したチオコリンがDTNBと反応し、生じる黄色産物を412nmにおける吸光度変化として測定し、アセチルコリンエステラーゼ活性を求めた。各被験化合物のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を、50%阻害濃度(IC_{50})として求めた。なお、被験化合物は、それぞれ生理食塩水に溶解して用いた。

¹⁾; Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V. and Featherstone, R.M., (1961), Biochem. Pharmacol., 7, 88~95.

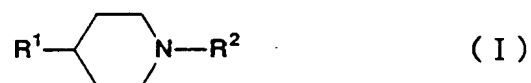
結果

実施例	IC_{50} (nM)
1	2.0
6	2.0
塩酸ドネペジル	6.7

上記試験例において、本発明にかかる前記式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、有意なアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を示した。本発明化合物(I)は、活性、副作用、投与回数、投与形態等の点から各種老人性痴呆症、脳血管性痴呆、注意欠陥多動障害の治療・予防・改善剤として有用であり、特に、アルツハイマー型老年痴呆の治療・予防・改善剤として有用である。

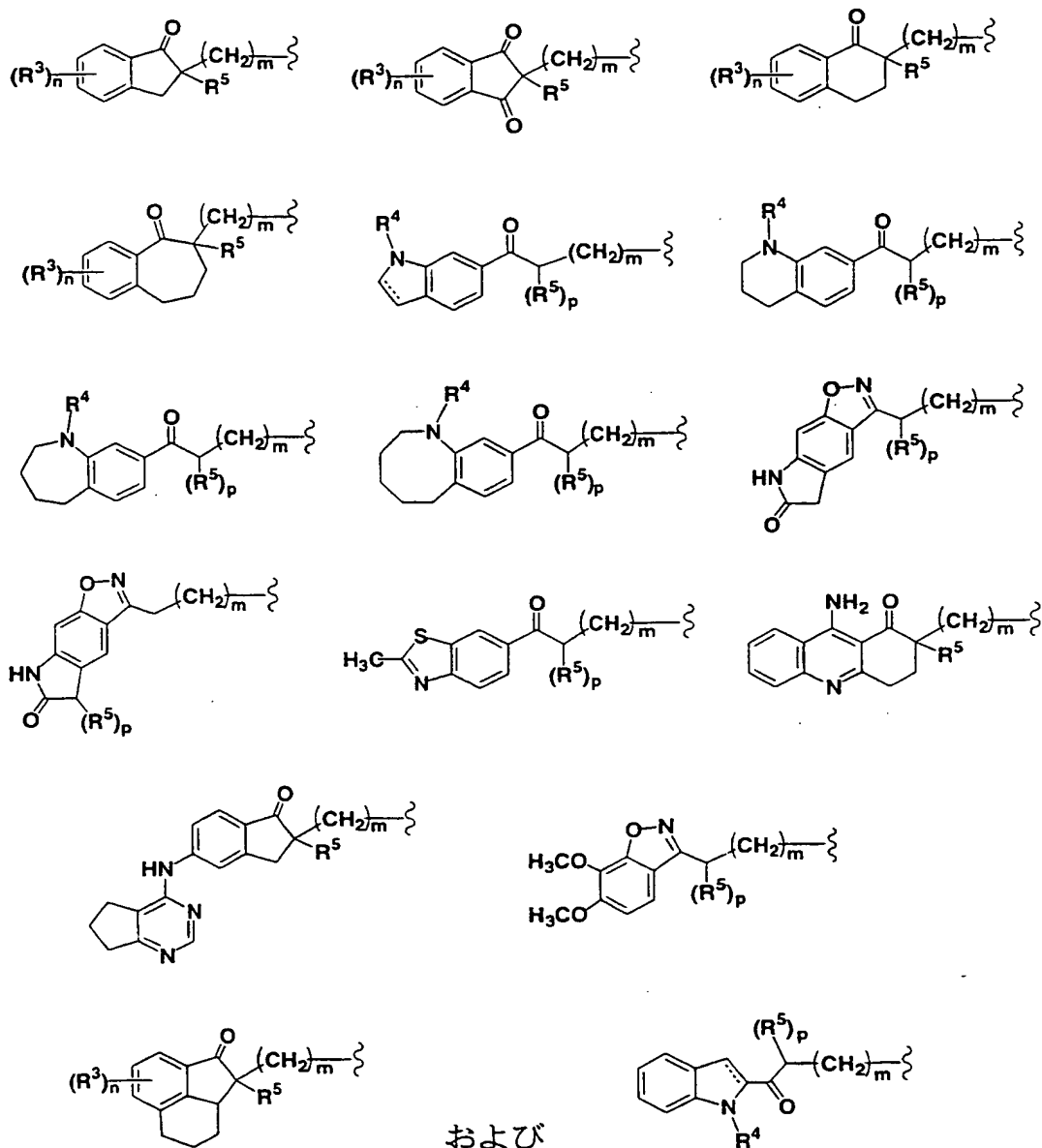
請求の範囲

1. 式



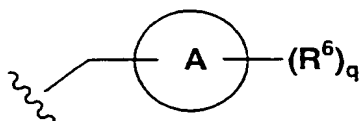
で表される化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

式中、 R^1 は式



(式中、 R^3 は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシアルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、シアノ C_{1-6} アルキル基、アミノ C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、シアノ C_{1-6} アルコキシ基、低級アシル基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、メルカプト基または C_{1-6} チオアルコキシ基を示す； R^4 は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す； R^5 はハロゲン原子(ただしフッ素原子を除く)、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、シアノ C_{1-6} アルキル基、アミノ C_{1-6} アルキル基、ニトロ基、アジド基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルボキシル基、メルカプト基または C_{1-6} チオアルコキシ基を示す；部分構造 --- は単結合または二重結合を示す； m は0または1ないし6の整数を示す； n は1ないし4の整数を示す； p は1または2の整数を示す。) で表される基から選ばれたいずれかの基を示す；

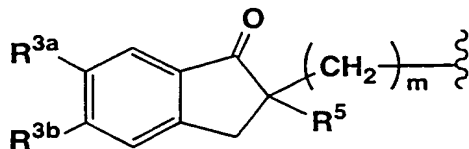
R^2 は C_{3-8} シクロアルキルメチル基、2, 2-(アルキレンジオキシ)エチル基または式



(式中、環Aはベンゼン環または複素環を示す； R^6 はそれぞれ同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシアルコキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、シアノ C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、シアノ C_{1-6} アルコキシ基、低級アシル基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアミド基、メルカプト基また

は C_{1-6} チオアルコキシ基を示し、さらに、 R^6 は2つの R^6 どうしで脂肪環、芳香環、ヘテロ環またはアルキレンジオキシ環を形成してもよい； q はそれぞれ0または1ないし5の整数を示す。)で表される基を示す。

2. R^1 が式



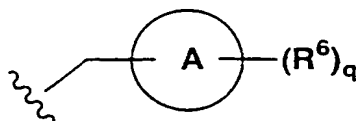
(式中、 R^{3a} および R^{3b} はそれぞれ同一または相異なって C_{1-6} アルコキシ基を示す； R^5 および m は前記定義に同意義を示す。)で表わされる請求項1記載の化合物もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物。

3. R^{3a} および R^{3b} がメトキシ基である請求項2記載の化合物もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物。

4. R^5 が塩素原子または臭素原子である請求項1ないし3のいずれか1項に記載の化合物もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物。

5. m が1である請求項1記載の化合物もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物。

6. R^2 が式



(式中、環A、 R^6 および q は前記定義に同意義を示す。)で表される基である請求項1記載の化合物もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物。

7. 環Aがベンゼン環である請求項6記載の化合物もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物。

8. 環Aがピリジン環である請求項6記載の化合物もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物。

9. q が1または2の整数である請求項6記載の化合物もしくはその薬理的に

許容される塩またはそれらの水和物。

10. 化合物が1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-クロロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ブロモ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ヨード-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ヒドロキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メチル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-エチル-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-アジド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-アミノ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メチルアミノ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-ジメチルアミノ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-アセタミド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-メタンスルホンアミド-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-クロロ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン、

3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2,2-ジクロロ-1-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン、

5,7-ジヒドロ-3-{1-クロロ-2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル}-6H-ピロロ[4,5-f]-1,2-ベンズイソオキサゾール-6-オン、

5,7-ジヒドロ-3-{1,1-ジクロロ-2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル}-6H-ピロロ[4,5-f]-1,2-ベンズイソオキサゾール-6-オン、

1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-2-クロロ-1-プロパノンおよび

1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-2,2-ジクロロ-1-プロパノンから選ばれた一種である請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

11. 請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分としてなる医薬。

12. アセチルコリンエステラーゼ阻害剤である請求項11記載の医薬。

13. 各種老人性痴呆症、脳血管性痴呆または注意欠陥多動障害の治療・予防・改善剤である請求項11記載の医薬。

14. 各種老人性痴呆症がアルツハイマー型老年痴呆である請求項13記載の医薬。

15. 請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量および薬理上許容できる担体を含む医薬組成物。

16. 請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与し、アセチルコリンエステラーゼ阻害が有効な疾患を予防・治療・改善する方法。

17. 請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与し、各種老人性痴呆症、脳血管性痴呆または注意欠陥多動障害の治療・予防・改善する方法。

18. 請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれら

の水和物をアセチルコリンエステラーゼ阻害が有効な疾患の予防・治療・改善剤を製造することに用いる用途。

19. 請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物をアセチルコリンエステラーゼ阻害剤を製造することに用いる用途。

20. 請求項1記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を各種老人性痴呆症、脳血管性痴呆または注意欠陥多動障害の予防・治療・改善剤を製造することに用いる用途。



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05968

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D211/32, 401/06, 498/04 103, 417/06, 413/06,
A61K31/445, 55, 454, A61P25/28, 25/14, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D211/32, 401/06, 498/04 103, 417/06, 413/06,
A61K31/445, 55, 454, A61P25/28, 25/14, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
EX	WO, 00/51985, A1 (EISAI CO., LTD.), 08 September, 2000 (08.09.00) (Family: none) Full text	1-15, 18-20
X A	JP, 9-268176, A (EISAI CO., LTD.), 14 October, 1997 (14.10.97) (Family: none) Full text; See especially the working example 5 on compounds	1-3, 5-7, 9, 11-15, 18-20 2-4, 8, 10
X A	EP, 602242, A1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.), 22 June, 1994 (22.06.94), Full text; See especially the working example 48 on compounds & WO, 93/04063, A1 & JP, 5-320160, A & JP, 6-41125, A	1, 5-7, 9, 11-15, 18-20 2-4, 8, 10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not
 considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing
 date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
 cited to establish the publication date of another citation or other
 special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
 means
 "P" document published prior to the international filing date but later
 than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
 priority date and not in conflict with the application but cited to
 understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered novel or cannot be considered to involve an inventive
 step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered to involve an inventive step when the document is
 combined with one or more other such documents, such
 combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 November, 2000 (16.11.00)

Date of mailing of the international search report
28 November, 2000 (28.11.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05968

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16,17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 16 and 17 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐
☐

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US00/13427

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	US 6,044,155 A (THOMLINSON et al.) 28 March 2000 (28.03.2000), column 4, lines 27-31, column 5, lines 23-29.	62

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US00/13427

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3: EAST

search terms: random, pseudorandom, integrated circuit, chip, microchip, protected memory, audit, inspect, erase, reuse

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D211/32, 401/06, 498/04 103, 417/06, 413/06,
A61K31/445, 55, 454, A61P25/28, 25/14, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D211/32, 401/06, 498/04 103, 417/06, 413/06,
A61K31/445, 55, 454, A61P25/28, 25/14, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
EX	WO, 00/51985, A1 (エーザイ株式会社) 8.9月.2000(08.09.00) (ファミリーなし) 全文参照。	1-15, 18-20
X	JP, 9-268176, A (エーザイ株式会社) 14.10月.1997(14.10.97) (ファミリーなし)	1-3, 5-7, 9, 11 -15, 18-20
A	全文参照。化合物に関しては、特に実施例5を参照。	2-4, 8, 10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16.11.00

国際調査報告の発送日

28.11.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希



4P

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP, 602242, A1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) 22. 6月. 1994 (22. 06. 94)	1, 5-7, 9, 11- 15, 18-20
A	全文参照。化合物に関しては、特に実施例 4 8 を参照。 &W0, 93/04063, A1 & JP, 5-320160, A & JP, 6-41125, A	2-4, 8, 10

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

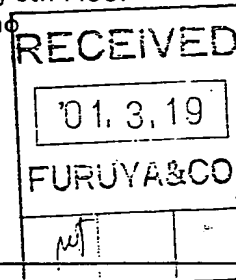
NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

FURUYA, Kaoru
Hamacho-Hanacho Building 6th Floor
2-17-8, Nihonbashi-Hamacho
Chuo-ku
Tokyo 103-0007
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 08 March 2001 (08.03.01)		
Applicant's or agent's file reference 00044PCT-A		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/JP00/05968	International filing date (day/month/year) 01 September 2000 (01.09.00)	Priority date (day/month/year) 01 September 1999 (01.09.99)
Applicant EISAI CO., LTD. et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:

KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

CA,CN,EP

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 08 March 2001 (08.03.01) under No. WO 01/16105

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

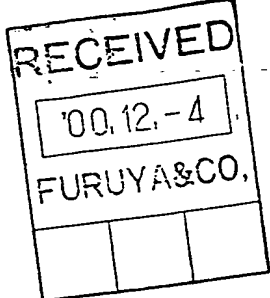
Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No. (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer J. Zahra</p> <p>Telephone No. (41-22) 338.83.38</p>
---	---



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

FURUYA, Kaoru
Hamacho-hanacho Building 6th Floor
2-17-8, Nihonbashi-Hamacho
Chuo-ku
Tokyo 103-0007
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 07 November 2000 (07.11.00)	
Applicant's or agent's file reference 00044PCT-A	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP00/05968	International filing date (day/month/year) 01 September 2000 (01.09.00)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 01 September 1999 (01.09.99)
Applicant EISAI CO., LTD. et al	

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
01 Sept 1999 (01.09.99)	11/247115	JP	13 Octo 2000 (13.10.00)

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No. (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer Tessadel PAMPLIEGA <i>Tdp</i></p> <p>Telephone No. (41-22) 338.83.38</p>
---	--

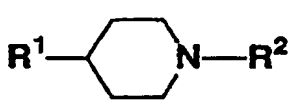
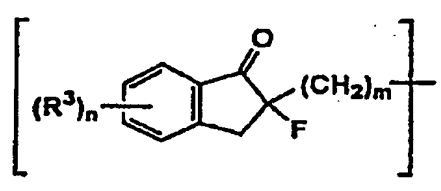
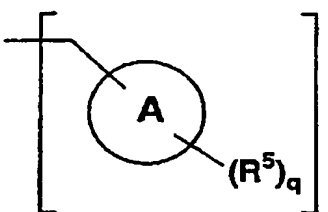


PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



<p>(51) 国際特許分類7 C07D 211/32, 401/06, 405/06, A61K 31/445, 31/4525, 31/4545, A61P 25/28, 43/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/51985</p> <p>(43) 国際公開日 2000年9月8日(08.09.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/01232</p> <p>(22) 国際出願日 2000年3月2日(02.03.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/55755 1999年3月3日(03.03.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) エーザイ株式会社(EISAI CO., LTD.)(JP/JP) 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 飯村洋一(IIMURA, Yoichi)(JP/JP) 〒305-0051 茨城県つくば市二の宮4-5-87 Ibaraki, (JP) 小笹貴史(KOSASA, Takashi)(JP/JP) 〒300-2436 茨城県筑波郡谷和原村絹の台6-18-7 Ibaraki, (JP) 山西嘉晴(YAMANISHI, Yoshiharu)(JP/JP) 〒301-0043 茨城県龍ヶ崎市松葉3-2-4 Ibaraki, (JP) 杉本八郎(SUGIMOTO, Hachiro)(JP/JP) 〒300-1232 茨城県牛久市上柏田1-26-7 Ibaraki, (JP) 竹内義雄(TAKEUCHI, Yoshio)(JP/JP) 〒939-0364 富山県射水郡小杉町南太閤山15-69 Toyama, (JP)</p>		<p>柴田哲男(SHIBATA, Tetsuo)(JP/JP) 〒939-0364 富山県射水郡小杉町南太閤山2-2 医大宿舍5-104 Toyama, (JP) 鈴木英美子(SUZUKI, Emiko)(JP/JP) 〒930-0151 富山県富山市古沢738 グランドハイツ日本海208 Toyama, (JP)</p> <p>(74) 代理人 古谷 馨, 外(FURUYA, Kaoru et al.) 〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町花長ビル6階 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, HU, KR, MX, NO, NZ, RU, US, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: FLUORIDES OF 4-SUBSTITUTED PIPERIDINE DERIVATIVES</p> <p>(54)発明の名称 4-置換ピペリジン誘導体フッ化物</p> <p>(57) Abstract Novel compounds exhibiting an excellent acetylcholinesterase inhibiting effect, i.e., fluorides of 4-substituted piperidine derivatives as represented by general formula (I), pharmacologically acceptable salts of the same, and hydrates of both (exclusive of 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-2-fluoro-1-indanon)-2-yl]methyl piperidine, pharmacologically acceptable salts of the same, and hydrates of both). In formula (I), wherein R¹ is (II) or the like; and R² is (III) (wherein A is a benzene ring or a heterocycle), or the like.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(II)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(III)</p> </div> </div>		

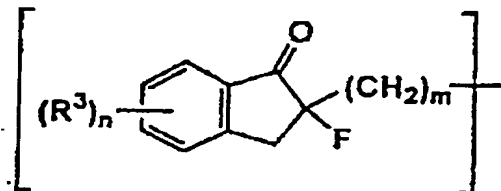


(57)要約

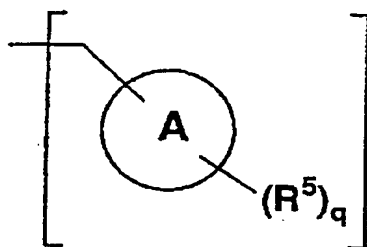
本発明は、優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する新規な化合物を提供する。すなわち、下記式 (I) で表される4-置換ピペリジン誘導体フッ化物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物(ただし、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンおよびその薬理学的に許容される塩およびそれらの水和物を除く)を提供する。



式中、 R^1 は、



などを、そして、 R^2 は、



(環 A はベンゼン環または複素環を示す) などを、それぞれ意味する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦
AG アンティグア・バーブーダ
AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストラリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴ
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CR コスタ・リカ
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェッコ
DE ドイツ
DK デンマーク

DM ドミニカ
DZ アルジェリア
EE エストニア
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE ジョージア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GR ギリシャ
GW ギニア・ビサウ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IN インド
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国

KZ カザフスタン
LC セントルシア
LI リヒテンシュタイン
LR スリ・ランカ
LK リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MA モロッコ
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア
共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
MZ モザンビーク
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア

RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア
SL シェラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャード
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
TZ タンザニア
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴェトナム
YU ユーゴスラヴィア
ZA 南アフリカ共和国
ZW ジンバブエ

明細書

4-置換ピペリジン誘導体フッ化物

技術分野

本発明は、医薬として、具体的にはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、より具体的には各種老人性痴呆症、脳血管性痴呆または注意欠陥多動障害 (ADHD, Attention Deficit Hyperactivity Disease) の予防・治療・改善剤として、各種老人性痴呆症としてさらに具体的にはアルツハイマー型老年痴呆の予防・治療・改善剤である有用な新規化合物、またその製造法に関する。

従来技術

老年人口が急激に増大する中で、アルツハイマー型老年痴呆などの老年痴呆や脳血管性痴呆、注意欠陥多動障害の治療法を確立することが渴望されている。

これらの疾患の治療薬の開発は種々の方法から研究されているが、有力な方向として、これらの疾患は脳のコリン作動性機能低下を伴うことから、アセチルコリン前駆物質、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の方向から開発することが提案され、実際に臨床でも応用されている。代表的なアセチルコリンエステラーゼ阻害剤としては、塩酸ドネペジル (Donepezil Hydrochloride, 1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル] メチルピペリジン・塩酸塩)、リバスティグミン (Rivastigmine, N-エチル-N-メチルカルバミン酸3-[1-(ジメチルアミノ)エチル]フェニル)、メトリフォネート (Metrifonate, (2, 2, 2-トリクロロ-1-ヒドロキシエチル) リン酸ジメチル)、塩酸タクリン (Tacrine Hydrochloride, 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9-アクリジナミン)、臭化水素酸ガラントミン (Gаланthamine Hydrobromide)、ネオスティグミン (Neostigmine)、フィゾスチグミン (Physostigmine) などがある。



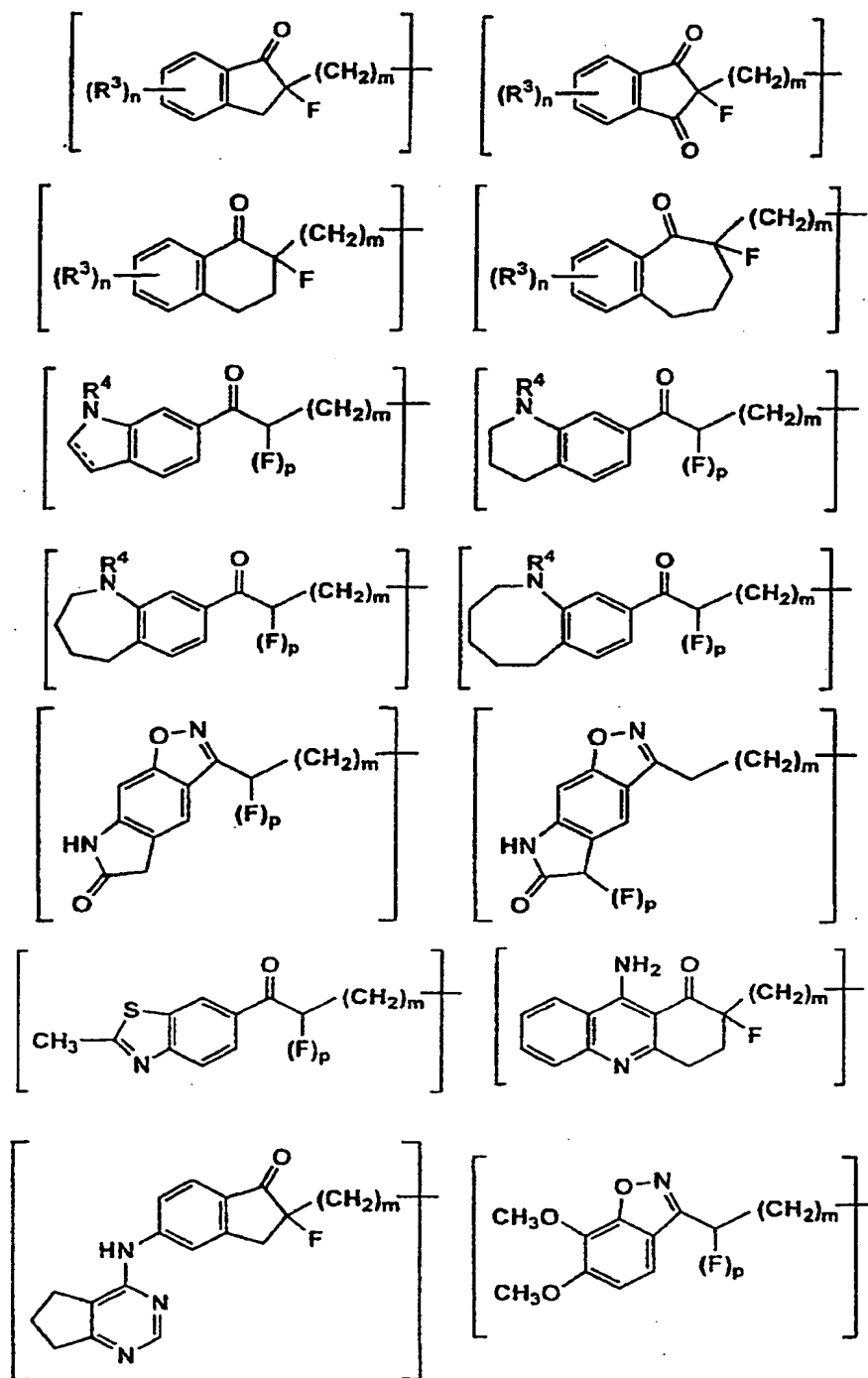
しかしこれらの薬剤の中で、実際に臨床で使用されて疾患に対する薬理効果が確認され、しかも副作用や投与回数の観点からも十分な有用性が認められるのは塩酸ドネペジルのみであり、他のものは効果が十分でない、好ましくない副作用がある、1日の投与回数が多い、注射剤のみで経口投与不可など、何らかの欠点を有しており、塩酸ドネペジル以外には、ほとんど選択肢がないのが現状である。上述のように塩酸ドネペジルは優れた薬剤であるが、さらに優れた効果を有するアセチルコリンエステラーゼ阻害剤があれば、臨床における薬剤選択肢が広がり、より好ましいことは言うまでもなく、したがって、本発明の目的は、医薬として、具体的にはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、より具体的には各種老人性痴呆症、脳血管性痴呆または注意欠陥多動障害の予防・治療・改善剤として、各種老人性痴呆症としてさらに具体的にはアルツハイマー型老年痴呆の予防・治療・改善剤として有用な新規化合物、またその製造法を提供することにある。

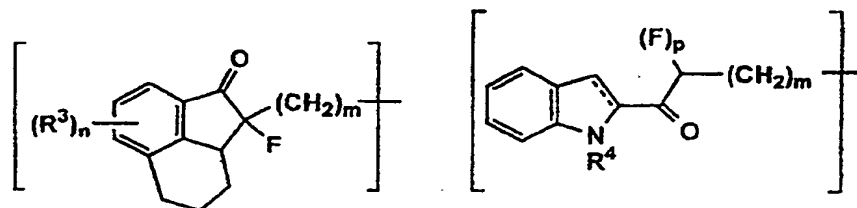
発明の開示

本発明者らは、より優れた効果を有し、かつ安全性もより高い薬剤を開発すべく、永年にわたって種々の化合物について鋭意研究を重ねてきた。その結果、下記式(I)で表わされる新規な4-置換ピペリジン誘導体フッ化物もしくはその薬理学的に許容される塩（ただし、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンおよびその薬理学的に許容される塩およびそれらの水和物を除く）またはそれらの水和物が所期の目的を達することを見出し、本発明を完成するに至った。



式中、R¹は下記置換基





(式中、 R^3 は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシアルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、シアノ C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、シアノ C_{1-6} アルコキシ基、低級アシル基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアミド基、メルカプト基または C_{1-6} チオアルコキシ基を示す；

R^4 は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す；

下記式

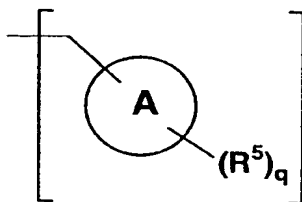
で表される結合は単結合または二重結合を示す；

m は0または1ないし6の整数を示す；

n は1ないし4の整数を示す；

p は1または2の整数を示す。)から選ばれたいずれかの基を示し；

R^2 は C_{3-8} シクロアルキルメチル基、2,2-(アルキレンジオキシ)エチル基または式



(式中、環Aはベンゼン環または複素環を示す；

R^5 はそれぞれ同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニト

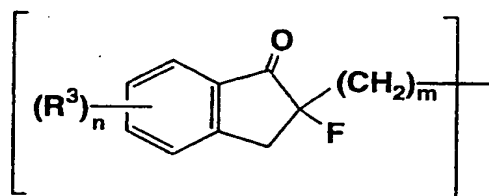
リル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシアルコキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、シアノ C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、シアノ C_{1-6} アルコキシ基、低級アシル基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアミド基、メルカプト基または C_{1-6} チオアルコキシ基を示し、さらに、 R^5 は2つの R^5 どうしで脂肪環、芳香環、ヘテロ環またはアルキレンジオキシ環を形成してもよい。;

q はそれぞれ0または1ないし5の整数を示す。)で表される基を示す。

すなわち、本発明の第一の特徴は、

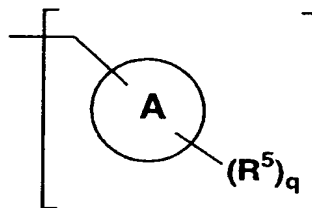
1) 前記式(I)で表される4-置換ピペリジン誘導体フッ化物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物にあり、さらに、

2) 上記1)において、 R^1 は式



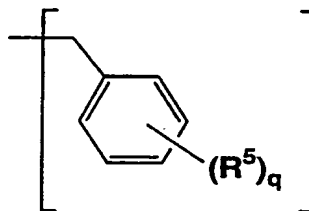
(式中、 R^3 、 m および n は前記定義に同意義を示す。)で表される基であってもよく、

3) 上記1)において、 R^2 は式



(式中、 R^5 および q は前記定義に同意義を示す。)で表される基であってもよく、

4) 上記3)において、環Aは式



(式中、 R^5 および q は前記定義に同意義を示す。)で表される基であってもよく、

5) 上記3)において、環Aは芳香族複素環であってもよく、

6) 上記3)において、環Aはピリジン環であってもよく、

7) 上記1)ないし6)において、 q は1または2の整数であってもよく、

8) 上記1)において、4-置換ピペリジン誘導体フッ化物は

(1) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

(2) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]ピペリジン

(3) 1-ベンジル-4-[2-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]エチル]ピペリジン、

(4) 4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン、

(5) 4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(3-メチルベンジル)ピペリジン、

(6) 1-シクロヘキシルメチル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

(7) 4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(1,3-ジオキサラン-2-イル)メチルピペリジン、

(8) 1-(4-ベンジルオキシベンジル)-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-イ



12

ンダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

(9) 3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-フルオロ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン、

(10) 3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2, 2-ジフルオロ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン、

(11) 5, 7-ジヒドロ-3-[1-フルオロ-2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソオキサゾール-6-オン、

(12) 5, 7-ジヒドロ-3-[1, 1-ジフルオロ-2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソオキサゾール-6-オン、

(13) 1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-2-フルオロ-1-プロパノン および

(14) 1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-2, 2-ジフルオロ-1-プロパノンから選ばれたいずれか一種であってもよい。

また、本発明の第二の特徴は、

9) 上記1)記載の4-置換ピペリジン誘導体フッ化物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分としてなる医薬にあり、さらに、

10) 上記9)において、当該医薬はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であってもよく、

11) 上記9)において、当該医薬は各種老人性痴呆症、脳血管性痴呆または注意欠陥多動障害の治療・予防・改善剤であってもよく、

12) 上記11)において、各種老人性痴呆症はアルツハイマー型老年痴呆であってもよい。

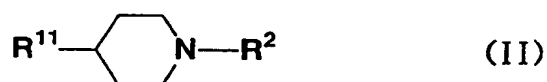
すなわち、本発明は、上記医薬の薬理学上有効量を患者に投与し、アセチルコリンエステラーゼ阻害が有効な疾患を予防・治療・改善する方法、各種老人性



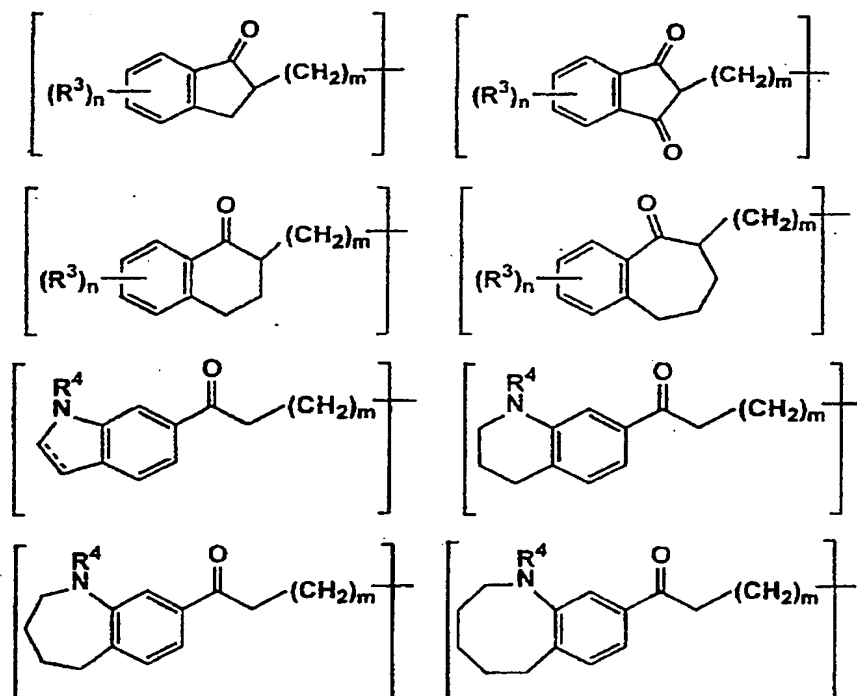
痴呆症、脳血管性痴呆または注意欠陥多動障害を予防・治療・改善する方法である。さらに、上記医薬を製造することに用いる用途およびそれを含む医薬組成物である。

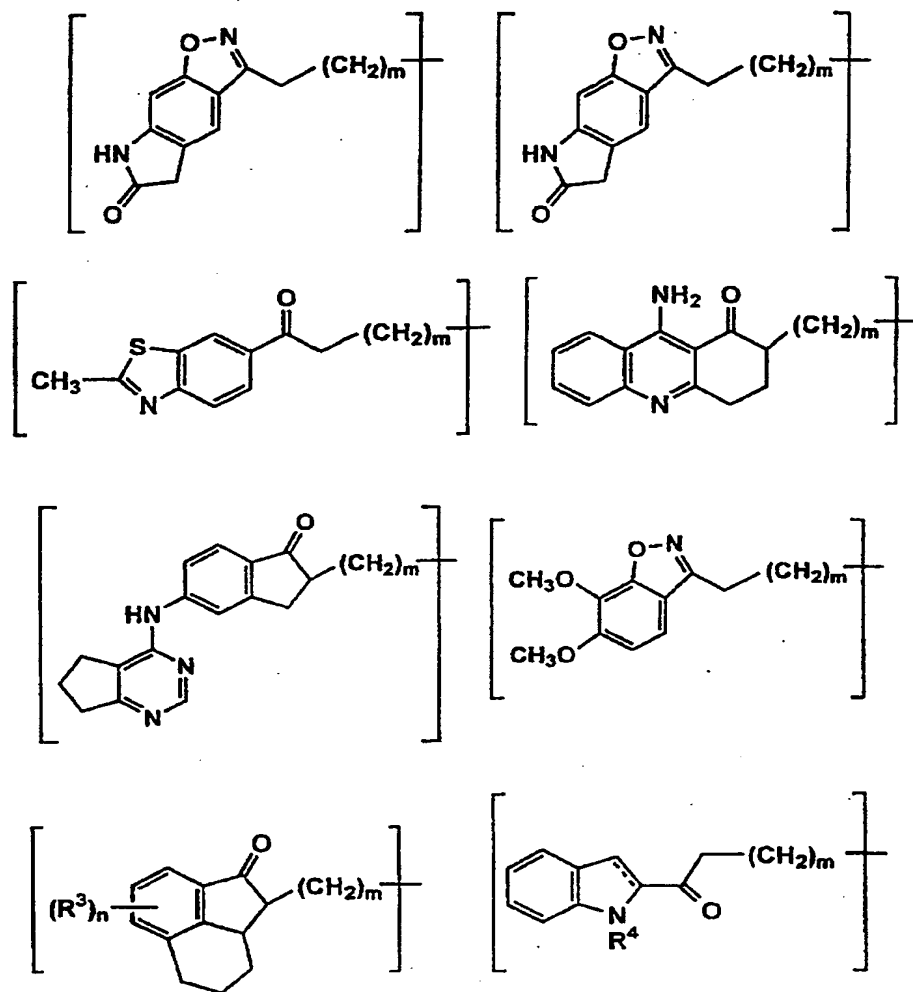
また、本発明の第三の特徴は、

13) 下記式(II)で表される4-置換ピペリジン誘導体をフッ素化し、必要に応じて塩にすることを特徴とする上記1)記載の4-置換ピペリジン誘導体フッ化物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物(ただし、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンおよびその薬理学的に許容される塩およびそれらの水和物を除く)の製造法にある。



式中、 R^{11} は下記置換基





(式中、 R^3 、 R^4 、 n 、 m 、 p および下記式

で表される結合は前記定義に同意義を示す。) から選ばれたいずれかの基を示す；

R^2 は前記定義に同意義を示す；

さらに、

1 4) 上記 1 3) に記載の製造法において、フッ素化剤はN-フルオロベンゼンスルホンイミド、3-シクロヘキシル-2-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-3-メチル-1, 1-ジオキシド-1, 2-ベンズイソチアゾールまたは2-フルオロ-3, 3-ジメチル-

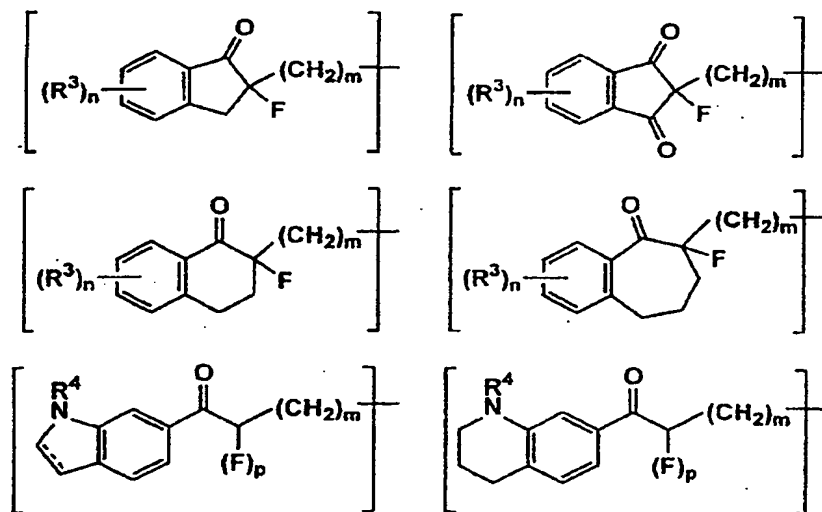
2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール 1, 1-ジオキシドであってもよい。

以下に、本願明細書において記載する記号、用語等の意味を説明し、本発明を詳細に説明する。

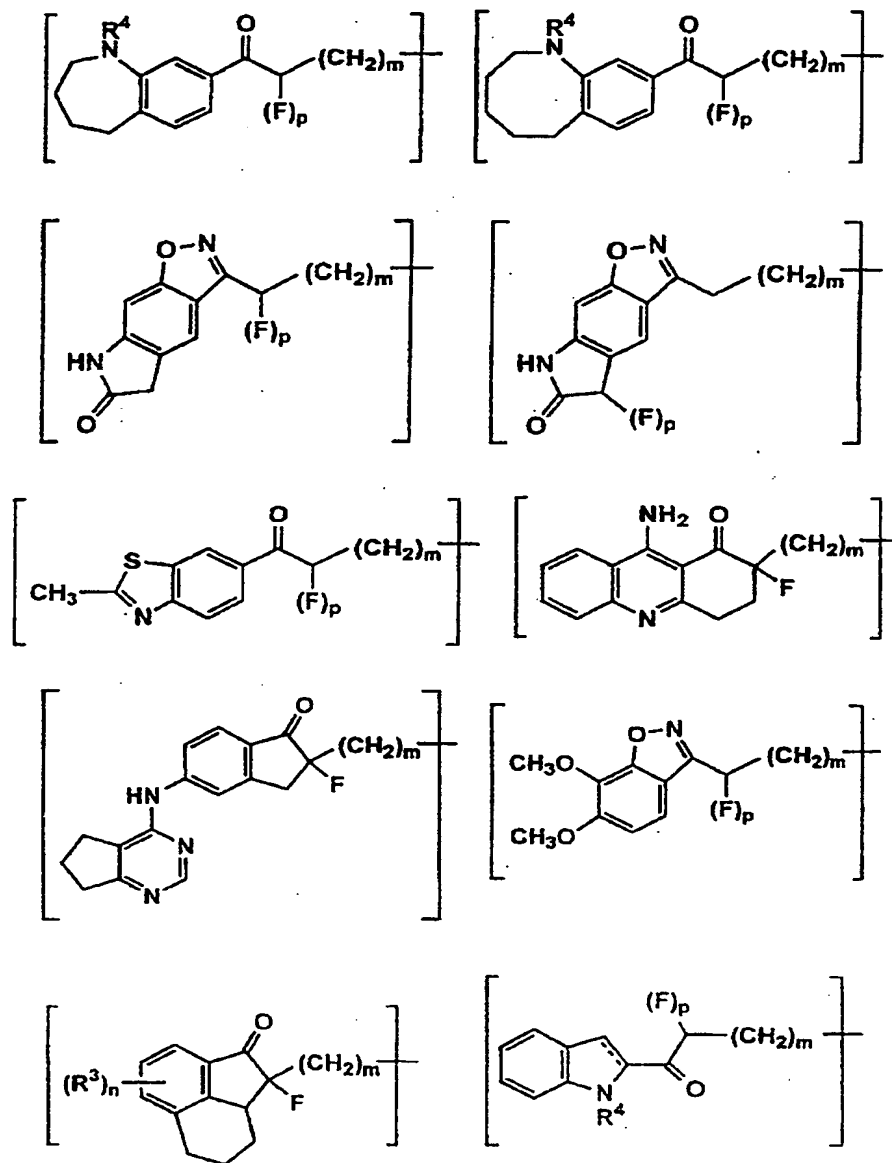
なお、本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体や同位体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての、幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体などの異性体、異性体混合物および同位体を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよく、また、いずれか一の同位体でもよい。したがって、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。さらに結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形単一あるいは混合物であってもよく、無水物以外に水和物であってもよい。

R¹の意義

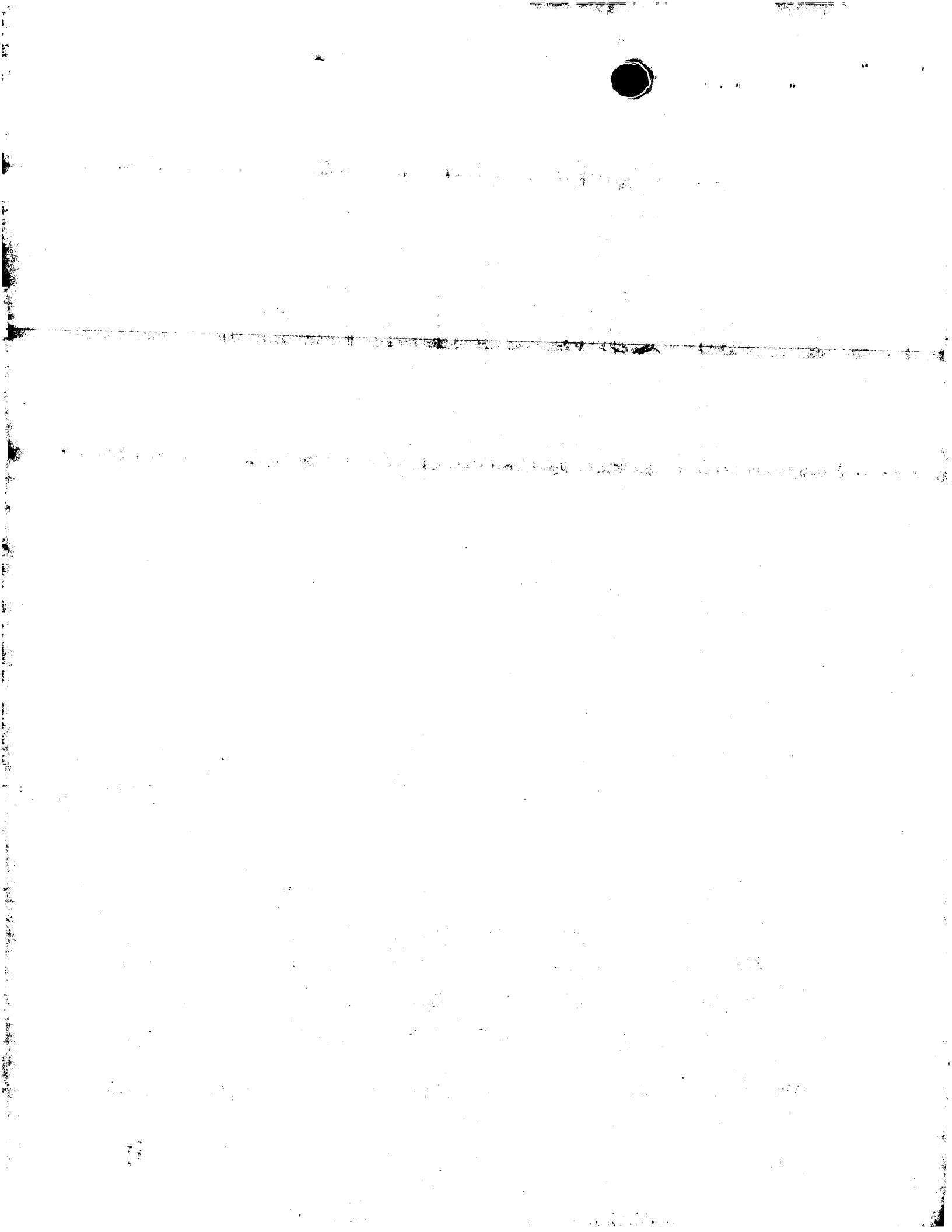
前記式 (I) において、R¹は下記式で表わされる置換基から選ばれたいずれかの基を示す。ただし、式 (I) で表わされる 4-置換ピペリジン誘導体フッ化物が、1-ベンジル-4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンとなる場合を除く。







式中、R³は同一または相異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、C₁-₆アルキル基、C₃-₈シクロアルキル基、C₁-₆アルコキシ基、C₁-₆アルコキシアルコキシ基、ハロゲン化C₁-₆アルキル基、ヒドロキシC₁-₆アルキル基、シアノC₁-₆アルキル基、ハロゲン化C₁-₆アルコキシ基、ヒドロキシC₁-₆アルコキシ基、シアノC₁-₆アルコキシ基、低級アシル基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアミド基、メルカプト基またはC₁



-_6 チオアルコキシ基を示す；

R^4 は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す；

下記式

で表される結合は単結合または二重結合を示す；

m は0または1ないし6の整数を示す；

n は1ないし4の整数を示す；

p は1または2の整数を示す。

前記 R^3 で示される「ハロゲン原子」とは、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等の原子を示し、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。

前記 R^3 および R^4 で示される「 C_{1-6} アルキル基」とは、炭素数1ないし6のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、 n -プロピル基、 i -プロピル基、 n -ブチル基、 i -ブチル基、 t -ブチル基、 n -ペンチル基、 i -ペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、1-メチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基等の直鎖または分枝状アルキル基があげられる。

前記 R^3 で示される「 C_{3-8} シクロアルキル基」とは、炭素数3ないし8の環状アルキル基を意味し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等があげられる。

前記 R^3 で示される「 C_{1-6} アルコキシ基」とは、前記定義における「 C_{1-6} アルキル基」に同意義の基が酸素原子と結合した基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基、 i -プロポキシ基、 n -ブトキシ基、 i -ブトキシ基、 t -ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の直鎖または分枝状アルコキシ基があげられる。

前記 R^3 で示される「 C_{1-6} アルコキシアルコキシ基」とは、前記定義におけ

るC₁₋₆アルコキシ基に同意義の基にさらに「C₁₋₆アルコキシ基」が結合した基を意味し、例えばメトキシメトキシ基、メトキシエトキシ基、メトキシプロポキシ基、エトキシメトキシ基、エトキシエトキシ基、エトキシプロポキシ基、プロポキシプロポキシ基等があげられる。

前記R³で示される「ハロゲン化C₁₋₆アルキル基」とは、前記定義におけるC₁₋₆アルキル基に同意義の「C₁₋₆アルキル基」に1または2個以上の同一または相異なるハロゲン原子が結合した基を意味し、例えばクロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、フルオロエチル基、ジフルオロエチル基、トリフルオロエチル基等があげられる。

前記R³で示される「ヒドロキシC₁₋₆アルキル基」とは、前記定義におけるC₁₋₆アルキル基に同意義の基に1または2個以上の水酸基が結合した基を意味し、例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、2,3-ジヒドロキシプロピル基等があげられる。

前記R³で示される「シアノC₁₋₆アルキル基」とは、前記定義におけるC₁₋₆アルキル基に同意義の基に1または2個以上のシアノ基が結合した基を意味し、具体的には例えばシアノメチル基、シアノエチル基、シアノプロピル基等があげられる。

前記R³で示される「ハロゲン化C₁₋₆アルコキシ基」とは、前記定義におけるハロゲン化C₁₋₆アルキル基に同意義の「ハロゲン化C₁₋₆アルキル基」が酸素原子に結合した基を意味し、「ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ基」とは、前記定義におけるヒドロキシC₁₋₆アルキル基に同意義の「ヒドロキシC₁₋₆アルキル基」が酸素原子に結合した基を意味し、また、「シアノC₁₋₆アルコキシ基」とは、前記定義におけるシアノC₁₋₆アルキル基に同意義の「シアノC₁₋₆アルキル基」が酸素原子に結合した基を意味する。

前記R³で示される「低級アシル基」とは、炭素数1ないし6の脂肪酸から誘

導される直鎖または分枝状アシル基を意味し、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等があげられる。

前記 R^3 で示される「置換されていてもよいアミノ基」とは、窒素原子が C_{1-6} アルキル基等の基で置換されていてもよいアミノ基を意味し、さらに、当該アミノ基には環状のアミノ基も含まれる。当該「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えばアミノ基 ($-NH_2$)、メチルアミノ基 ($-NHCH_3$)、ジメチルアミノ基 ($-N(CH_3)_2$)、ピロリジニル基、ピラゾリニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基等があげられる。

前記 R^3 で示される「置換されていてもよいアミド基」とは、窒素原子が C_{1-6} アルキル基等の基で置換されていてもよいアミド基を意味し、さらに、当該アミド基には環状アミンのアミド基も含まれる。当該「置換されていてもよいアミド基」としては、例えばアミド基 ($-CONH_2$)、N-メチルアミド基 ($-CONHCH_3$)、N,N-ジメチルアミド基 ($-CON(CH_3)_2$)、N-エチルアミド基 ($-CONHC_2H_5$)、N,N-ジエチルアミド基 ($-CON(C_2H_5)_2$)、N-メチル-N-エチルアミド基 ($-CON(CH_3)C_2H_5$)、ピロリジニルカルボニル基、ピラゾリニルカルボニル基、ピペリジルカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基等があげられる。

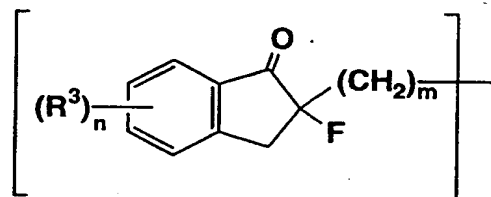
前記 R^3 で示される「 C_{1-6} チオアルコキシ基」とは、前記定義における C_{1-6} アルキル基に同意義の基が硫黄原子に結合した基を意味し、例えばメチルチオ基 ($-SCH_3$)、エチルチオ基 ($-SC_2H_5$) 等があげられる。

前記式 (I) 中、 R^1 において、記号 m は0または1ないし6の整数を示すが、 m として好ましくは0または1ないし5の整数であり、より好ましくは0または1ないし3の整数であり、さらに好ましくは0または1ないし2の整数であり、もっとも好ましくは0または1である。また、記号 n は1ないし4の整数を示すが、 n として好ましくは1ないし3の整数であり、より好ましくは1ま



たは2の整数である。また、記号 p は1または2の整数を示すが、 p として好ましくは1である。

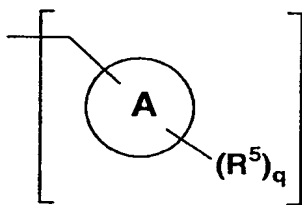
前記式 (I) において、 R^1 として好ましいのは式



(式中、 R^3 、 m および n は前記定義に同意義を示す。) で表される基であるが、かかる場合、より好ましくは R^3 が水素原子、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、シアノ C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基またはシアノ C_{1-6} アルコキシ基であり、かつ m が0または1ないし5の整数である場合であり、さらに好ましくは R^3 が水素原子、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基またはシアノ C_{1-6} アルコキシ基であり、かつ m が0または1ないし3の整数である場合であり、もっとも好ましくは R^3 が水素原子または C_{1-6} アルコキシ基(例えばメトキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基、 i -プロポキシ基等)であり、かつ m が0、1または2である場合である。

R^2 の意義

前記式 (I) において、 R^2 は C_{3-8} シクロアルキルメチル基、2, 2-(アルキレンジオキシ)エチル基または下記式



(式中、環Aはベンゼン環または複素環を示す；

R^5 はそれぞれ同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシアルコキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、シアノ C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、シアノ C_{1-6} アルコキシ基、低級アシル基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアミド基、メルカプト基または C_{1-6} チオアルコキシ基を示し、さらに、 R^5 は2つの R^5 どうしで脂肪環、芳香環、ヘテロ環またはアルキレンジオキシ環を形成してもよい。；

q はそれぞれ0または1ないし5の整数を示す。)で表わされる基を示す。

ただし、式(I)で表わされる4-置換ピペリジン誘導体フッ化物が、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンとなる場合を除く。

前記 R^2 で示される「 C_{3-8} シクロアルキルメチル基」における「 C_{3-8} シクロアルキル基」とは、前記定義における C_{3-8} シクロアルキル基に同意義の基を意味し、当該「 C_{3-8} シクロアルキルメチル基」とは、前記 C_{3-8} シクロアルキル基がメチル基に結合した基を意味する。例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル基等があげられ、これらの中でもシクロヘキシルメチル基がより好ましい。

前記 R^2 で示される「2,2-(アルキレンジオキシ)エチル基」とは、エチル基の末端炭素原子が環状アルキレンジオキシ基で置換された基(アセタール基)を意味し、例えば2,2-(エチレンジオキシ)エチル基[別名：(1,3-ジオキソラン-2-イル)メチル基]、2,2-(プロピレンジオキシ)エチル基[別名：(1,3-ジオキサン-2-イル)メチル基]、2,2-(ブチレンジオキシ)エチル基[別名：(1,3-ジオキセパン

-2-イル) メチル基]等があげられ、これらの中でも2, 2-(エチレンジオキシ) エチル基がより好ましい。

前記R⁵で示される「アリールオキシ基」における「アリール基」とは、芳香環を構成した炭化水素環基を意味し、例えばフェニル基、インデニル基、ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、アンスニル基、フェナントレニル基等の単環式、二環式または三環式のアリール基があげられる。当該「アリールオキシ基」とは、前記アリール基が酸素原子と結合した基を意味し、例えばフェノキシ基、ナフチルオキシ基等があげられる。

前記R⁵で示される「アラルキルオキシ基」とは、前記アリール基に同意義の基がC₁₋₆アルキル基と結合し、当該アリールアルキル基がさらに酸素原子と結合した基を意味し、例えばベンジルオキシ基、フェニルエトキシ基、フェニルプロポキシ基、ナフチルメトキシ基等があげられる。

前記R⁵で示される「ハロゲン原子」、「C₁₋₆アルキル基」、「C₃₋₈シクロアルキル基」、「C₁₋₆アルコキシ基」、「C₁₋₆アルコキシアルコキシ基」、「ハロゲン化C₁₋₆アルキル基」、「ヒドロキシC₁₋₆アルキル基」、「シアノC₁₋₆アルキル基」、「ハロゲン化C₁₋₆アルコキシ基」、「ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ基」、「シアノC₁₋₆アルコキシ基」、「低級アシル基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいアミド基」および「C₁₋₆チオアルコキシ基」とは、前記定義におけるハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシアルコキシ基、ハロゲン化C₁₋₆アルキル基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、シアノC₁₋₆アルキル基、ハロゲン化C₁₋₆アルコキシ基、ヒドロキシC₁₋₆アルコキシ基、シアノC₁₋₆アルコキシ基、低級アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアミド基およびC₁₋₆チオアルコキシ基にそれぞれ同意義を示す。C₁₋₆アルコキシカルボニル基とは、前記C₁₋₆アルコキシ基がカルボニル基と結合した基を意味し、具体的には例えばメトキシカルボニル基(-C(=O)O-

CH₃)、エトキシカルボニル基(−COOC₂H₅)等を挙げることができる。

前記R⁵の定義において、2つのR⁵どうしで脂肪環を形成した例としては、例えばシクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環等があげられる。また、芳香環を形成した例としては、例えばベンゼン環等があげられる。さらに、ヘテロ環を形成した例としては、例えばフラン環、チオフェン環、ピロール環、イミダゾール環、オキサゾール環、チアゾール環、トリアゾール環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、ジオキサン環、ジオキソラン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、チオモルホリン環等があげられ、アルキレンジオキシ環を形成した例としては、例えばメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、プロピレンジオキシ基等があげられる。

前記R²において、環Aで示される「複素環」とは、窒素原子、硫黄原子、酸素原子等のヘテロ原子を1ないし4個含む環を意味し、「5ないし14員芳香族複素環」および「5ないし10員非芳香族複素環」が含まれる。

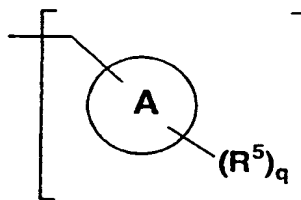
1) 「5ないし14員芳香族複素環基」としては、例えば窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる原子を1ないし4個含む単環式、二環式または三環式の5ないし14員芳香族複素環があげられ、例えば(1)ピロール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピラゾール、イミダゾール、インドール、イソインドール、インドリジン、プリン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キソキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、イミダゾトリアジン、ピラジノピリダジン、アクリジン、フェナントリジン、カルバゾール、カルバゾリン、ペリミジン、フェナントロリン、フェナシン環等の含窒素芳香族複素環；(2)チオフェン、ベンゾチオフェン環等の含硫黄芳香族複素環；(3)フラン、ピラン、シクロペンタピラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン環等の含酸素芳香族複素環；(4)チアゾール、イソチアゾール、ベンズチアゾール、ベンズチアジアゾール、フ

エノチアジン、イソキサゾール、フラザン、フェノキサジン、ピラゾロオキサゾール、イミダゾチアゾール、チエノフラン、フロピロール、ピリドオキサジン環等のような窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる2個以上の異種原子を含んでなる芳香族複素環があげられる。

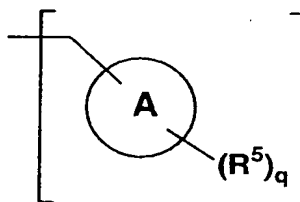
2) 「5ないし10員非芳香族複素環」とは、1ないし4個の炭素原子が窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるいずれかのヘテロ原子で置換された炭化水素環を意味し、さらに不飽和縮合環をも含む意である。当該「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えばピロリジン、ピロリン、ピペリジン、ピペラジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、モルフォリン、テトラヒドロピラン、アジリジン、オキシラン、オキサチオラン環や、フタルイミド、スクシンイミド等があげられる。

3) 環Aとしては、好ましくはベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピペリジン、ピペラジン、モルフォリン環である。

前記式(I)において、 R^2 として好ましくは C_{3-8} シクロアルキルメチル基または式

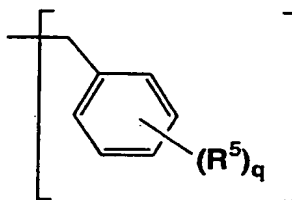


(式中、環A、 R^5 およびqは前記定義に同意義を示す。)で表される基であり、より好ましくは式



(式中、環A、 R^5 およびqは前記定義に同意義を示す。)で表される基であり、

さらに好ましくは式



(式中、 R^5 および q は前記定義に同意義を示す。)で表される基である。ただし、式(I)で表わされる4-置換ピペリジン誘導体フッ化物が、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンとなる場合は除かれる。

以上、前記式(I)における R^1 および R^2 の意義を示したが、前記式(I)において、 R^1 および R^2 としては独立して各定義に基づく基を選ぶことができ、その組合せが限定されるものでないことはいうまでもない(ただし、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンとなる場合を除く)。本発明にかかる化合物のもっとも好ましい態様としては、以下にあげる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物があげられるが、本発明がこれらに限定されるものでないことはいうまでもない。

- (1) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (2) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]ピペリジン、
- (3) 1-ベンジル-4-[2-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]エチル]ピペリジン、
- (4) 4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン、
- (5) 4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(3-メチルベンジル)ピペリジン、

- (6) 1-シクロヘキシルメチル-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (7) 4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)メチルピペリジン、
- (8) 1-(4-ベンジルオキシベンジル)-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (9) 3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-フルオロ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン、
- (10) 3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2, 2-ジフルオロ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン、
- (11) 5, 7-ジヒドロ-3-[1-フルオロ-2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソオキサゾール-6-オン、
- (12) 5, 7-ジヒドロ-3-[1, 1-ジフルオロ-2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソオキサゾール-6-オン、
- (13) 1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-2-フルオロ-1-プロパノン、
- (14) 1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-2, 2-ジフルオロ-1-プロパノン

また本発明における「薬理学的に許容される塩」とは、本発明にかかる化合物と付加塩を形成したものであれば特に限定されないが、例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などのハロゲン化水素酸塩；硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩などの無機酸塩；酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩などの有機カルボン酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩などの有機スルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ

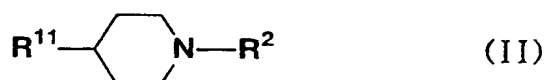


酸塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、プロカイン塩、ピリジン塩、フェネチルベンジルアミン塩などのアミンとの塩；ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩等があげられ、好ましくは塩酸塩、シュウ酸塩である。

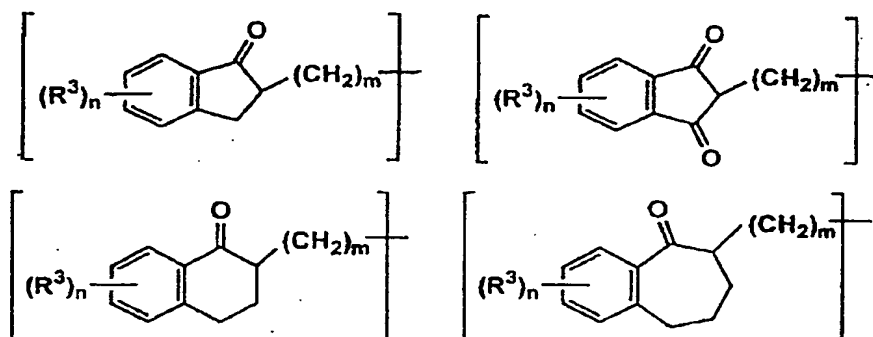
本発明にかかる化合物の製造方法としては種々の方法が考えられるが、代表的な方法として、例えば以下の方法があげられる。本発明にかかる化合物がこれ以外の方法によっても製造可能であることはいうまでもない。

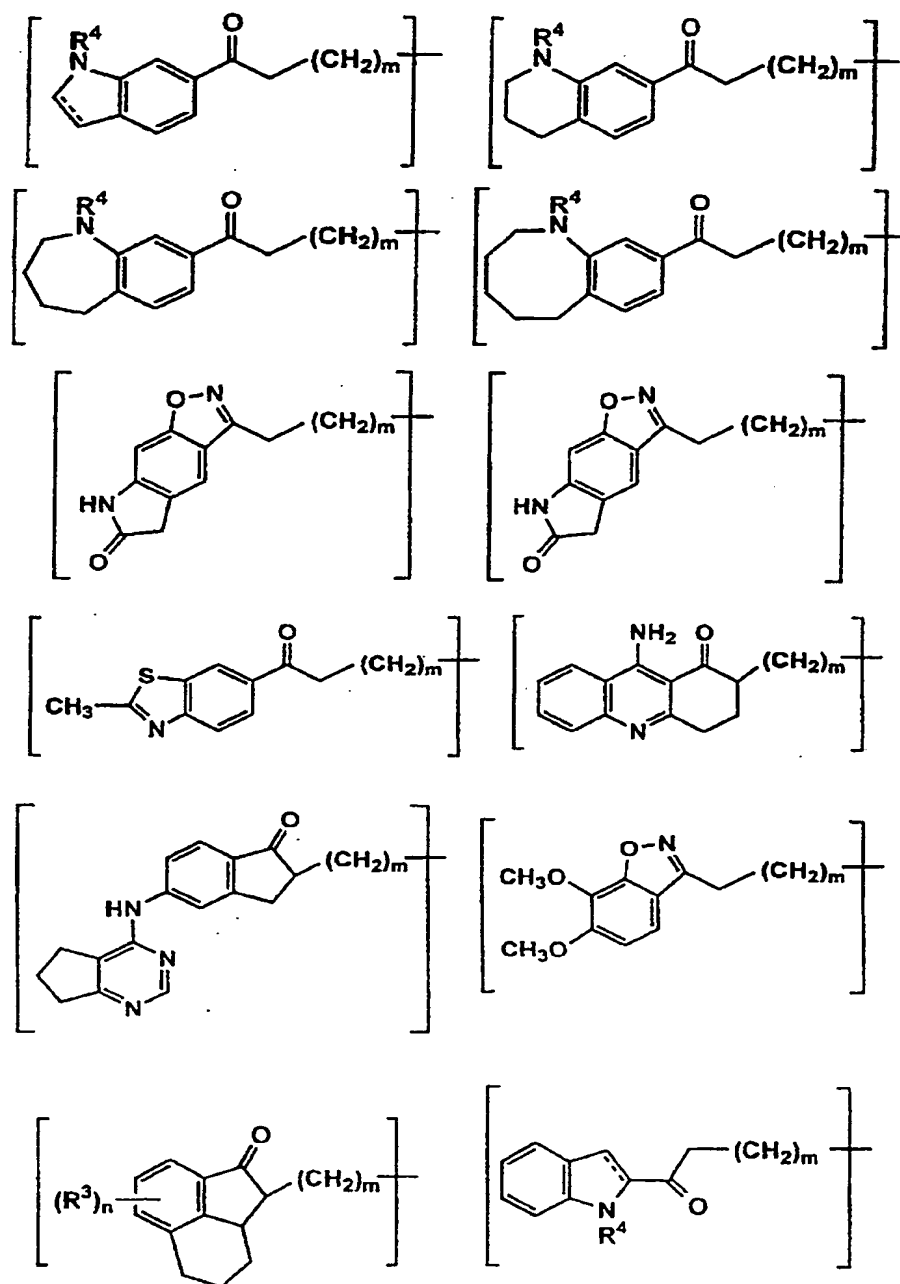
4-置換ピペリジン誘導体のフッ素化

例えば特開昭64-79151号公報（EP-296560-A1号公報）、特開平55-140149号公報（EP-487071-A1号公報）、特表平6-500794号公報、特表平6-510788号公報、特表平6-508904号公報、特開平5-279355号公報、特開平5-320160号公報、特開平6-116237号公報あるいは特開平6-41070号公報等に従って製造した下記式(II)で表される4-置換ピペリジン誘導体（ただし、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンを除く）をフッ素化し、必要に応じて塩にすることによって得ることができる。



式中、 R^{11} は下記置換基





(式中、 R^3 、 R^4 、 n 、 m 、 p および下記式

で表される結合は前記定義に同意義を示す。) から選ばれたいずれかの基を示す;

R²は前記定義に同意義を示す；

この場合一般的には、まず塩基と反応させ、次いでフッ素化剤と反応させることにより、好ましい結果が得られる。

前記製造法において、使用する塩基としては、強塩基が好ましく、例えばリチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド、*n*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム・*t*-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等があげられるが特に限定されない。使用するフッ素化剤としては、例えばN-フルオロベンゼンスルホンイミド (NFSI, CAS登録番号: 133745-75-2)、3-シクロヘキシル-2-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-1,1-ジオキシド-1,2-ベンズイソチアゾール (CMIT-F, 同: 186806-24-6, 196106-79-3)、2-フルオロ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンズイソチアゾール 1,1-ジオキシド (CAS登録番号: 124170-23-6)、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (DAST, 同: 38078-09-0)、N,N-ジエチル-1,1,2,3,3,3-ヘキサフルオロプロピルアミン (石川試薬)、フッ化水素、テトラアルキルアンモニウムフルオリド、フッ化カリウム、フッ化セシウム、フッ化水素-ピリジン (オラー試薬)等があげられる。これらの中でも、好ましいフッ素化剤としては、N-フルオロベンゼンスルホンイミド、3-シクロヘキシル-2-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-1,1-ジオキシド-1,2-ベンズイソチアゾールあるいは2-フルオロ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンズイソチアゾール 1,1-ジオキシドがあげられる。使用する溶媒は、上記強塩基あるいはフッ素化剤に対して不活性なものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン (THF)、1,2-ジメトキシエタン (DME, エチレングリコールジメチルエーテル)、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、ブチルエーテル、1,3-ジオキサン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキソラン、ベンゼン、トルエン、キシレン、シクロヘキサン、*n*-ヘキサン、*n*-ペンタン、*n*-オクタン、石油エーテル等があげられ、これらは単独でも2種類以上の混合物で

あってもよい。

以上が本発明に係る化合物（I）の製造方法であるが、前記反応における原料化合物は塩や水和物を形成していてもよく、反応を阻害しないものであれば特に限定されるものではない。本発明に係る化合物（I）がフリー体として得られる場合は、前記の化合物（I）が形成していてもよい塩の状態に常法に従って変換することができる。本発明に係る化合物（I）について得られる種々の異性体は、通常分離手段（例えば再結晶、クロマトグラフィー等）を用いることにより精製し、単離することができる。特に、本発明化合物の光学活性体が必要な場合には、例えば以下に掲げるいずれかの方法によって得ることができる。

(1) 光学活性なフッ素化剤を用いる。

(2) ラセミ体を光学分割する。

本発明に係る化合物（I）は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等の剤に製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調製剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。例えば経口製剤を製造するには、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の

高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶

解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。外用剤を製造する方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

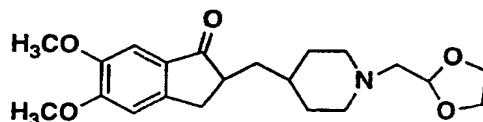
本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする剤を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤などの剤として製剤化し、投与することができる。本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

以下に示す参考例、実施例（さらにその薬理学的に許容される塩、それらの水和物、それらを含んでなる医薬または医薬組成物）、試験例は例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。当業者は、以下に示す実施例のみならず本願明細書にかかる特許請求の範囲に様々な変更を加えて本発明を最大限に実施することができ、か



かる変更は、本願明細書にかかる特許請求の範囲に含まれるものである。

参考例 1 4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)メチルピペリジン



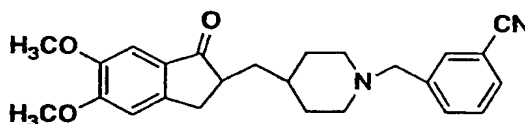
4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 1.00g(3.46mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(DMF) 10mlに溶解し、トリエチルアミン 0.96ml(6.92mmol)と2-ブロモメチル-1,3-ジオキソラン 0.43ml(4.13mmol)を加えた。60℃にて一晩攪拌した後室温まで放冷し、水50mlを加え、酢酸エチル50mlにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液50ml×2にて洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、減圧濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH-シリカゲル；n-ヘキサン／酢酸エチル系)にて精製し、さらに酢酸エチル／n-ヘキサンから再結晶して、白色結晶の標題化合物 0.48gを得た。(収率；37%)

融点； 125-126℃.

¹H-NMR(400Mz, CDCl₃) ; δ (ppm) 1.27-1.56(4H,m), 1.64-1.78(2H,m), 1.91(1H,ddd,J=4Hz,J=8Hz,J=13.6Hz), 2.09(1H,ddt,J=2.8Hz,J=5.6Hz,J=11.6Hz), 2.58(2H,d,J=4.4Hz), 2.67-2.75(2H,m), 3.02(1H,bdt,J=3.2Hz,J=7.2Hz), 3.24(1H,dd,J=8Hz,J=17.6Hz), 3.84-4.00(4H,m), 3.91(3H,s), 3.97(3H,s), 5.02(1H,t,J=4.4Hz), 6.86(1H,s), 7.17(1H,s).

ESI-MS : m/z = 376(M+H⁺).

参考例 2 1-(3-シアノベンジル)-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン



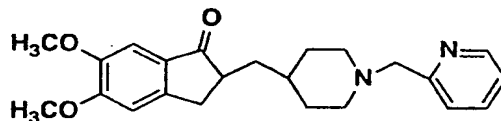
4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン

0.60g (2.07mmol) を1,2-ジクロロエタン 10mlに溶解し、3-シアノベンズアルデヒド 0.30ml (2.29mmol) を加えた。さらに酢酸 0.18ml (3.16mmol) とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 0.66g (3.11mmol) を加え室温にて3時間攪拌した。酢酸エチル60mlを加え、飽和炭酸ナトリウム水溶液 60mlと飽和塩化ナトリウム水溶液 60ml にて洗浄した。乾燥 (MgSO₄) 後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH-シリカゲル; n-ヘキサン / 酢酸エチル系) にて精製し、淡黄オイルの標題化合物0.84gを得た。(収率; 定量的)

¹H-NMR (400Mz:CDCl₃) δ : 1.29-1.41 (2H, m), 1.47-1.58 (1H, m), 1.60-1.78 (3H, m), 1.88-2.05 (3H, m), 2.67-2.74 (2H, m), 2.80-2.89 (2H, m), 3.25 (1H, dd, J=8Hz, J=17.6Hz), 3.51 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.86 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.39-7.50 (1H, m), 7.52-7.70 (3H, m).

ESI-MS : m/z = 405 (M+H⁺).

参考例 3 4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(2-ピコリル)ピペリジン

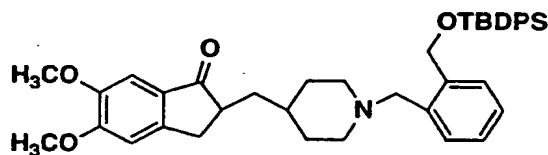


参考例 2 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物 (遊離体) を得た。(収率; 62%)

¹H-NMR (400Mz:CDCl₃) δ : 1.29-1.58 (3H, m), 1.64-1.70 (1H, m), 1.72-1.79 (1H, m), 1.80-1.96 (2H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 2.67-2.75 (2H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 3.24 (1H, dd, J=8Hz, J=17.6Hz), 3.65 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.86 (1H, s), 7.14-7.17 (1H, m), 7.17 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=8Hz), 7.65 (1H, dd, J=2Hz, J=7.6Hz), 8.54-8.58 (1H, m).

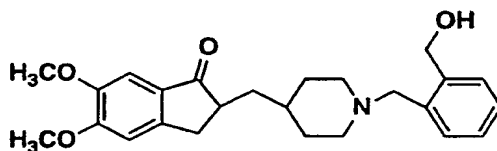
ESI-MS : m/z = 381 (M+H⁺).

参考例 4 1-[2-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチルベンジル]-4-[
[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン



参考例 2 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物を得た。(収率 ; 94%)
¹H-NMR (400Mz:CDCl₃) δ : 1.00-1.10 (1H, m), 1.11 (9H, s), 1.20-1.28 (1H, m),
 1.32-1.46 (1H, m), 1.48-1.55 (1H, m), 1.55-1.63 (2H, m), 1.79-1.88 (3H, m),
 2.62-2.71 (4H, m), 3.20 (1H, dd, J=8Hz, J=17.6Hz), 3.32 (2H, s), 3.91 (3H, s),
 3.96 (3H, s), 4.94 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.17 (1H, s), 7.18-7.46 (9H, m),
 7.65-7.73 (5H, m).

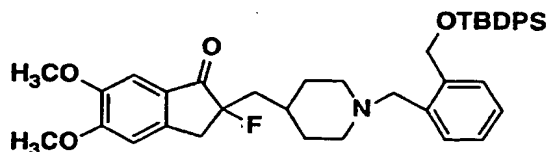
参考例 5 4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(2-ヒドロキシ
メチルベンジル)ピペリジン



参考例 4 で得られた1-[2-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチルベンジ
 ル]-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン
 0.10g (0.15mmol) を THF 5ml に溶解し、テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフロライド
 0.23ml (0.23mmol) を加えた。室温にて45分間攪拌した後、減圧濃縮し、得られ
 た残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (塩化メチレン・メタノール系) にて
 精製し、淡黄色オイル状の標題化合物22mgを得た。(収率 ; 35%)
¹H-NMR (400Mz:CDCl₃) δ : 1.20-1.35 (4H, m), 1.55-1.68 (1H, m), 1.70-1.79
 (2H, m), 1.86-1.95 (1H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.63-2.72 (2H, m), 2.91-3.00
 (2H, m), 3.23 (1H, dd, J=8Hz, J=17.6Hz), 3.59 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.96 (3H, s),
 4.60 (2H, s), 6.84 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.19-7.37 (4H, m).

ESI-MS : $m/z = 410$ ($M+H^+$).

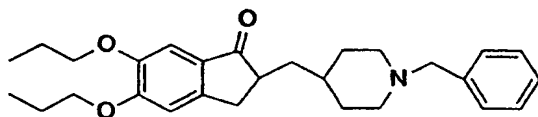
参考例 6 1-[2-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチルベンジル]-4-[
(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン



参考例 5 で得られた 4-[(5, 6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(2-ヒドロキシメチルベンジル)ピペリジンから、参考例 2 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物を得た。(収率 ; 58%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz:CDCl₃) δ : 0.95-1.20 (2H, m), 1.47-1.65 (4H, m), 1.75-1.86 (2H, m), 1.90-2.01 (1H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.19-3.34 (1H, m), 3.24 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 3.29 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.92 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.13-7.47 (9H, m), 7.20 (1H, s), 7.63-7.72 (5H, m).

参考例 7 1-ベンジル-4-[[[5, 6-ジ-(1-プロピルオキシ)]-1-インダノン]-2-
イル]メチルピペリジン



メチル 3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)プロピオネート 19.8g (0.10mol) を DMF 200ml に溶解し、炭酸カリウム 33.4g (0.24mol) と 1-プロピルヨード 23.6ml (0.24mol) を加えた。150℃ にて 5 時間攪拌した後、室温まで放冷し、酢酸エチル 800ml を加え、飽和塩化ナトリウム水溶液 800ml \times 3 にて洗浄した。乾燥 (MgSO₄) 後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル系) にて精製し、淡黄色オイルの標題化合物 15.6g を得た。(収率 ; 58%)

上記オイル 15.6g (58.1mol) を THF 100ml に溶解し、1N 水酸化ナトリウム水溶



F H D

液70mlを加え、1時間加熱還流した。室温まで放冷した後減圧濃縮し、水500mlを加え、ジエチルエーテル400mlにて洗浄した。水層を1N塩酸を用いて酸性に調製した後、酢酸エチル500mlにて抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液500mlにて洗浄した。乾燥 (MgSO_4) 後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル/*n*-ヘキサンから再結晶して、白色結晶13.2gを得た。(収率; 89%)

上記結晶13.2g (51.9mmol) をベンゼン200mlに溶解し、塩化チオニル 15.1ml (0.207mol) を加え、3時間加熱還流した。室温まで放冷した後減圧濃縮し得られた残渣を1,2-ジクロロエタン500mlに溶解し、塩化アルミニウム 8.30g (62.2mmol) を加えた。0℃にて1時間攪拌した後、氷水500mlを加え、セライトを用いて不溶物を濾別した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液500mlと飽和塩化ナトリウム水溶液500mlにて洗浄した。乾燥 (MgSO_4) 後、減圧濃縮して得られた残渣をメタノールから再結晶して、白色結晶5.70gを得た。(収率; 44%)

上記結晶5.00g (20.1mmol) をTHF 50mlに溶解し、1-ベンジル-4-ホルミルピペリジン5.73g (28.2mmol) のTHF 20ml溶液と28%ナトリウムメトキシド 4.27g (22.2mmol) のTHF 10ml溶液を加えた。室温にて3時間攪拌した後、酢酸エチル300mlを加え、飽和塩化ナトリウム水溶液300ml×2にて洗浄した。乾燥 (MgSO_4) 後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル/*n*-ヘキサンから再結晶して、淡黄白色結晶5.53gを得た。(収率; 63%)

FAB-MS : $m/z = 434$ ($M+H^+$).

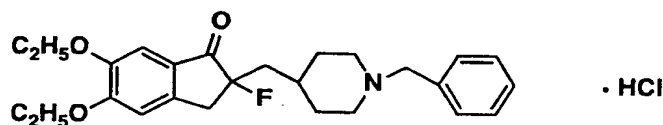
上記結晶3.00g (6.92mmol) をTHF 70mlに溶解し、10%パラジウム炭素0.3gを加え、1.5時間室温常圧にて水素添加を行った。触媒を濾別後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール系) にて精製し、淡黄オイルの標題化合物2.20gを得た。(収率; 73 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz: CDCl_3) δ : 1.04 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.07 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.24-1.45 (3H, m), 1.45-1.57 (1H, m), 1.64-1.77 (2H, m), 1.80-1.95 (5H, m),

1.95-2.07 (2H, m), 2.63-2.72 (2H, m), 2.88-2.97 (2H, m), 3.20 (1H, dd, J=8Hz, J=17.2Hz), 3.54 (2H, s), 3.97 (2H, t, J=6.8Hz), 4.03 (2H, t, J=6.8Hz), 6.82 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.15-7.38 (5H, m).

FAB-MS : $m/z = 436$ ($M+H^+$).

実施例 1 1-ベンジル-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



以下の反応は窒素雰囲気で行った。

1-ベンジル-4-[(5,6-ジエトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.20g(0.49mmol)をテトラヒドロフラン(THF) 10mlに溶解し、 -78°C に冷却後、1.0M-リチウム・ビス(トリメチルシリル)アミド/THF溶液 0.59ml(0.59mmol)を注入した。45分間かけて -78°C から -20°C まで昇温した後、再び -78°C に冷却し、N-フルオロベンゼンスルホンイミド 0.23g(0.73mmol)のTHF 2ml溶液を注入した。 -78°C から徐々に室温まで昇温し、4時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液 30mlを加え、酢酸エチル30mlにて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 30mlにて洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、減圧濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH-シリカゲル；塩化メチレン/メタノール系)にて精製し、淡黄色オイル状の標題化合物の遊離体 0.12gを得た。(収率；57%)

これを常法により塩酸塩にし、エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

塩酸塩：

融点； $195-198^{\circ}\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz, CDCl_3)； δ (ppm) 1.47(3H, t, J=7.2Hz), 1.52(3H, t, J=7.2Hz), 1.70-1.78(1H, m), 1.86-1.96(2H, m), 2.00-2.23(4H, m), 2.56-2.74(2H, m),



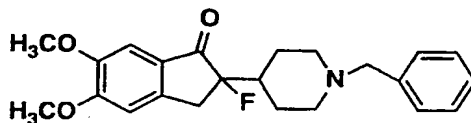
[Illegible text block]

[Illegible text block]

[Illegible text block]

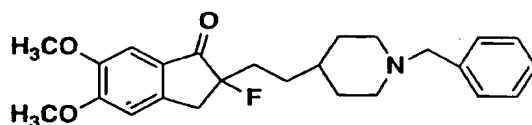
3.16(1H,dd,J=9.2Hz,J=17.2Hz), 3.28(1H,dd,J=17.2Hz,J=21.6Hz),
 3.43(2H,dd,J=12Hz,J=20Hz), 4.10(2H,q,J=7.2Hz), 4.12(2H,s), 4.18(2H,q,J=7.2Hz),
 6.77(1H,s), 7.12(1H,s), 7.40-7.50(3H,m), 7.55-7.65(2H,m), 12.32(1H,bs).
 ESI-MS : $m/z = 426(M+H^+)$.

実施例 2 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]
ピペリジン



実施例 1 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物を得た。(収率 ; 84%)
 $^1\text{H-NMR}(500\text{Mz}, \text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 1.14-1.30(2H,m), 1.50-1.63(1H,m), 1.89-
 2.07(3H,m), 2.10-2.20(1H,m), 2.83(1H,bd,J=11Hz), 3.00(1H,bd,J=11Hz),
 3.10(1H,dd,J=17.5Hz,J=23.5Hz), 3.40(1H,dd,J=11Hz,J=17.5Hz), 3.49(2H,s),
 3.90(3H,s), 3.98(3H,s), 6.83(1H,s), 7.17(1H,s), 7.20-7.32(5H,m).
 ESI-MS : $m/z = 384(M+H^+)$.

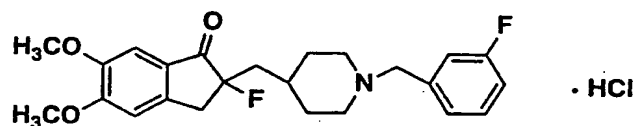
実施例 3 1-ベンジル-4-[2-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イ
ル]エチル]ピペリジン



実施例 1 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物を得た。(収率 ; 61%)
 $^1\text{H-NMR}(270\text{Mz}, \text{CDCl}_3)$; δ (ppm) 1.14-1.48(5H,m), 1.55-2.12(6H,m), 2.82-
 2.94(2H,m), 3.21(2H,bs), 3.49(2H,s), 3.91(3H,s), 3.98(3H,s), 6.84(1H,s), 7.20(1H,s),
 7.22-7.34(5H,m).
 ESI-MS : $m/z = 412(M+H^+)$.

実施例 4 4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(3-



フルオロベンジル)ピペリジン・塩酸塩

実施例 1 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物(遊離体)を得た。(収率 ; 62%)

これを常法により塩酸塩にし、エタノールから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

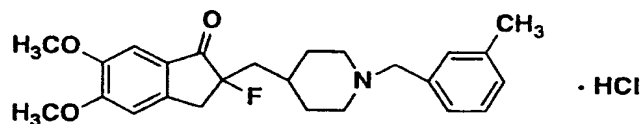
塩酸塩 :

融点 ; 213-215℃.

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.76-1.82(1H, m), 1.88-1.97(2H, m), 2.06-2.24(4H, m), 2.62-2.78(2H, m), 3.19(1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, $J=17.2\text{Hz}$), 3.31(1H, dd, $J=17.2\text{Hz}$, $J=21.6\text{Hz}$), 3.45(2H, dd, $J=12.8\text{Hz}$, $J=18.8\text{Hz}$), 3.91(3H, s), 3.98(3H, s), 4.14(2H, d, $J=4\text{Hz}$), 6.75(1H, s), 7.12-7.20(1H, m), 7.14(1H, s), 7.36-7.54(3H, m), 12.43(1H, bs).

ESI-MS : $m/z = 416(\text{M}+\text{H}^+)$.

実施例 5 4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(3-メチルベンジル)ピペリジン・塩酸塩



実施例 1 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物(遊離体)を得た。(収率 ; 67%)

これを常法により塩酸塩にし、エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

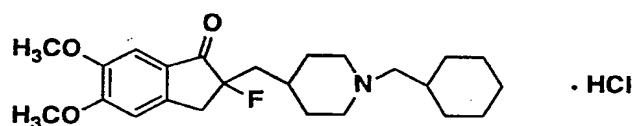
塩酸塩 :

融点 ; 219-221℃(分解).

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz, CDCl_3) ; δ (ppm) 1.72-1.80(1H,m), 1.86-1.98(2H,m), 2.00-2.24(4H,m), 2.40(3H,s), 2.54-2.74(2H,m), 3.14-3.50(4H,m), 3.91(3H,s), 3.98(3H,s), 4.09(2H,bs), 6.81(1H,s), 7.14(1H,s), 7.23-7.40(4H,m), 12.28(1H,bs).

ESI-MS : $m/z = 412(\text{M}+\text{H}^+)$.

実施例 6 1-シクロヘキシルメチル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



実施例 1 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物(遊離体)を得た。(収率 ; 57%)

これを常法により塩酸塩にし、エタノールから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

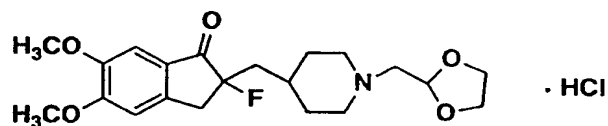
塩酸塩 :

融点 ; 215-225℃(分解).

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz, CD_3OD) ; δ (ppm) 0.99-1.10(2H,m), 1.20-1.28(1H,m), 1.28-1.42(2H,m), 1.60-1.90(9H,m), 1.92-2.22(4H,m), 2.90-3.00(4H,m), 3.28(1H,dd, $J=17.2\text{Hz}$, $J=22.4\text{Hz}$), 3.41(1H,dd, $J=11.6\text{Hz}$, $J=17.2\text{Hz}$), 3.54(2H,bd, $J=12\text{Hz}$), 3.86(3H,s), 3.95(3H,s), 7.07(1H,s), 7.18(1H,s).

ESI-MS : $m/z = 404(\text{M}+\text{H}^+)$.

実施例 7 4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(1,3-ジオキサラン-2-イル)メチルピペリジン・塩酸塩



参考例 1 で得られた 4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(1,3-ジオキソラン-2-イル)メチルピペリジンから、実施例 1 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物(遊離体)を得た。(収率; 65%)

これを常法により塩酸塩にし、エタノール/イソプロピルエーテルから再結晶して、淡黄色結晶の標題化合物を得た。

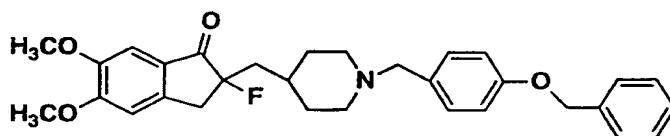
塩酸塩:

融点; 143-145°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz, CDCl_3); δ (ppm) 1.75-2.25(7H,m), 2.76-2.92(2H,m), 3.11(2H,bs), 3.18-3.40(2H,m), 3.68(2H,t, $J=12\text{Hz}$), 3.58-4.05(4H,m), 3.92(3H,s), 3.99(3H,s), 5.59(1H,t, $J=4\text{Hz}$), 6.83(1H,s), 7.17(1H,s), 12.54(1H,bs).

ESI-MS: $m/z = 394(\text{M}+\text{H}^+)$.

実施例 8 1-(4-ベンジルオキシベンジル)-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン

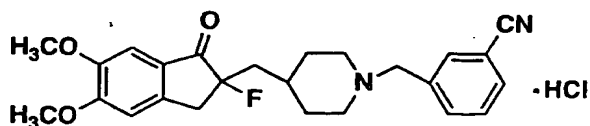


実施例 1 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物を得た。(収率; 58%)

$^1\text{H-NMR}$ (270Mz, CDCl_3); δ (ppm) 1.32-1.52(2H,m), 1.56-1.80(4H,m), 1.90-2.10(3H,m), 2.86(2H,bd, $J=11.7\text{Hz}$), 3.25(1H,d, $J=3.2\text{Hz}$), 3.31(1H,s), 3.45(2H,s), 3.91(3H,s), 3.98(3H,s), 5.05(2H,s), 6.83(1H,s), 6.91(1H,s), 6.94(1H,s), 7.18-7.46(8H,m).

ESI-MS: $m/z = 504(\text{M}+\text{H}^+)$.

実施例 9 1-(3-シアノベンジル)-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



参考例 2 で得られた 1-(3-シアノベンジル)-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンから、実施例 1 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。（収率；16%）

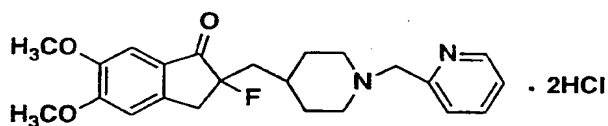
これを常法により塩酸塩にし、エタノール／*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

融点：139-141℃.

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz:CDCl₃) δ : 1.60-2.28 (7H, m), 2.65-2.83 (2H, m), 3.14-3.52 (4H, m), 3.91 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.19 (2H, bs), 6.82 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.62 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.75 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.85 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 12.62 (1H, bs).

ESI-MS : m/z = 423 ($M+H^+$).

実施例 10 4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(2-ピコリル)ピペリジン・2塩酸塩



参考例 3 で得られた 4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(2-ピコリル)ピペリジンから、実施例 1 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。（収率；34%）

これを常法により塩酸塩にし、エタノール／*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

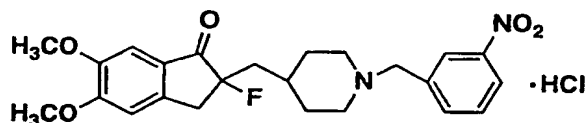
融点：177-180℃.

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz:CDCl₃) δ : 1.75-2.20 (6H, m), 3.17-3.42 (7H, m), 3.92 (3H, s),

3.99 (3H, s), 4.90 (2H, bs), 6.83 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.91 (1H, bs), 8.45 (1H, bs), 8.70-8.78 (1H, m), 9.12 (1H, bs). (塩酸のプロトンは観察されず)

ESI-MS : $m/z = 399$ ($M+H^+$).

実施例 1 1 4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(3-ニトロベンジル)ピペリジン・塩酸塩



実施例 1 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。（収率；80%）

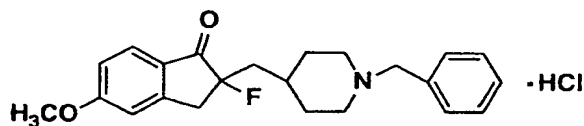
これを常法により塩酸塩にし、エタノールから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

融点：161-162℃.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz:CDCl₃) δ : 1.74-2.02 (4H, m), 2.05-2.26 (3H, m), 2.76-2.94 (2H, m), 3.16-3.38 (2H, m), 3.43-3.56 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.33 (2H, bs), 6.82 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.70 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 8.30 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 8.40-8.53 (2H, m), 12.61 (1H, bs).

ESI-MS : $m/z = 443$ ($M+H^+$).

実施例 1 2 1-ベンジル-4-[(5-メトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



実施例 1 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。（収率；33%）

これを常法により塩酸塩にし、エタノール/1-ブチルメチルエーテルから再



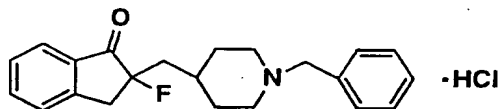
結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

融点：194-195℃.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz: CDCl_3) δ : 1.63-2.23 (7H, m), 2.56-2.74 (2H, m), 3.21 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, $J=17.2\text{Hz}$), 3.34 (1H, dd, $J=17.2\text{Hz}$, $J=21.6\text{Hz}$), 3.37-3.48 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.12 (2H, bs), 6.83 (1H, s), 6.94 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, $J=8.4\text{Hz}$), 7.42-7.47 (3H, m), 7.57-7.64 (2H, m), 7.69 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 12.34 (1H, bs).

ESI-MS : m/z = 368 ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例 13 1-ベンジル-4-[(2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



実施例 1 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。（収率；57%）

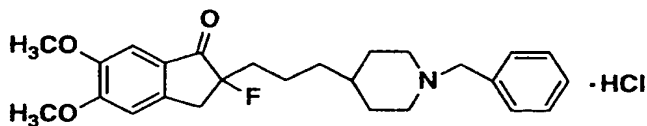
これを常法により塩酸塩にし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

融点：187-189℃.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz: CDCl_3) δ : 1.72-2.23 (7H, m), 2.57-2.74 (2H, m), 3.27 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, $J=17.2\text{Hz}$), 3.40 (1H, dd, $J=17.2\text{Hz}$, $J=21.6\text{Hz}$), 3.37-3.49 (2H, m), 4.13 (2H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 7.38-7.50 (5H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 7.67 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.76 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 12.37 (1H, bs).

ESI-MS : m/z = 338 ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例 14 1-ベンジル-4-[3-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]プロピル]ピペリジン・塩酸塩



実施例 1 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。（収率；18%）

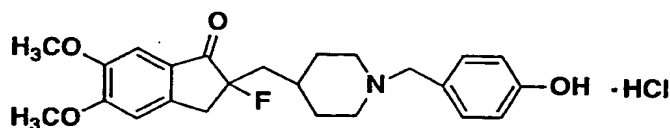
これを常法により塩酸塩にし、エタノール／*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

融点：194-195℃.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz:CDCl₃) δ : 1.30-1.53 (5H, m), 1.66-1.88 (3H, m), 1.89-2.05 (3H, m), 2.55-2.70 (2H, m), 3.24 (2H, d, J=15.6Hz), 3.40-3.52 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.17 (2H, bs), 6.86 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.44 (3H, bs), 7.61 (2H, bs), 11.90 (1H, bs).

ESI-MS : m/z = 426 ($M+H^+$).

実施例 15 4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(4-ヒドロキシベンジル)ピペリジン・塩酸塩



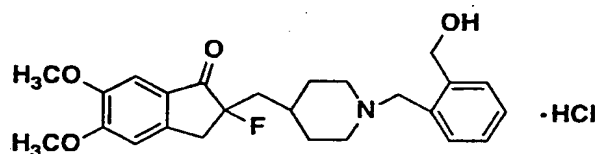
1-(4-ベンジルオキシベンジル)-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン（実施例 8） 41mg (0.081mmol) を THF 4ml に溶解し、10%パラジウム炭素10mgを加え、室温常圧にて4時間水素添加を行った。触媒を濾別後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール）にて精製し、淡黄オイルの標題化合物（遊離体）13mgを得た。（収率；39%）

これを常法により塩酸塩に変換し、エタノール／*t*-ブチルメチルエーテルを用いて固化し、淡黄白色アモルファスの目的化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz:CDCl₃) δ : 1.70-2.25 (8H, m), 2.65-2.88 (2H, m), 3.18-3.48 (4H, m), 3.89 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.05 (2H, bs), 6.85 (1H, bs), 6.94 (2H, bs), 7.13 (1H, s), 7.35 (2H, bs), 10.66 (1H, bs).

ESI-MS : $m/z = 414$ ($M+H^+$).

実施例 1 6 4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-
1-(2-ヒドロキシメチルベンジル)ピペリジン・塩酸塩



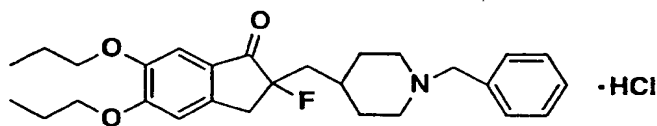
参考例 6 で得られた 1-[2-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)メチルベンジル]-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンから、参考例 5 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。（収率；64%）

これを常法により塩酸塩にし、凍結乾燥して、淡黄白色アモルファスの標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz: CDCl_3) δ : 1.70-2.03 (5H, m), 2.05-2.28 (3H, m), 2.93-3.15 (2H, m), 3.20-3.36 (2H, m), 3.55-3.70 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.42 (2H, bs), 4.86 (2H, bs), 6.85 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.30-7.45 (3H, m), 7.45-7.60 (1H, m). (塩酸のプロトンは観察されず)

ESI-MS : $m/z = 428$ ($M+H^+$).

実施例 1 7 1-ベンジル-4-[[[5,6-ジ-(1-プロピルオキシ)]-2-フルオロ-1-インダノン]-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



参考例 7 で得られた 1-ベンジル-4-[[[5,6-ジ-(1-プロピルオキシ)]-1-インダノン]-2-イル]メチルピペリジンから、実施例 1 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。（収率；33%）

これを常法により塩酸塩にし、エタノール/*t*-ブチルメチルエーテルから再

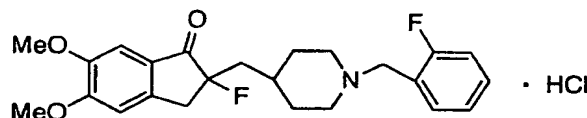
結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

融点：211-214℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz: CDCl_3) δ : 1.04 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.07 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$),
1.70-2.23 (13H, m), 3.10-3.35 (2H, m), 3.38-3.52 (2H, m), 3.96 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$),
4.04 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.15 (2H, bs), 6.77 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.45 (3H, bs),
7.60 (2H, bs), 12.09 (1H, bs).

ESI-MS : m/z = 454 ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例18 4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(2-フルオロベンジル)ピペリジン・塩酸塩



実施例1と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。（収率；57%）

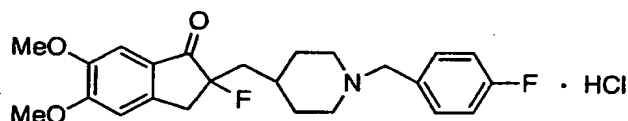
これを常法により塩酸塩にし、エタノール/1-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

融点：203-208℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz: CDCl_3) δ : 1.74-2.00 (3H, m), 2.00-2.26 (4H, m), 2.64-2.82 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.29 (1H, dd, $J=16.8\text{Hz}$, $J=38.4\text{Hz}$), 3.40-3.54 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.22 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.26-7.32 (1H, m), 7.46 (1H, bdd, $J=6.4\text{Hz}$, $J=13.6\text{Hz}$), 7.92 (1H, bt, $J=6.4\text{Hz}$), 12.42 (1H, bs).

ESI-MS : m/z = 416 ($\text{M}+\text{H}^+$).

実施例19 4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン・塩酸塩



実施例 1 と同様にして、淡黄色オイル状の標題化合物（遊離体）を得た。（収率；53%）

これを常法により塩酸塩にし、エタノール／*t*-ブチルメチルエーテルから再結晶して、淡黄白色結晶の標題化合物を得た。

融点：215-220℃（分解）。

¹H-NMR (400MHz:CDCl₃) δ : 1.70-1.98 (3H, m), 2.04-2.26 (4H, m), 2.58-2.74 (2H, m), 3.14-3.24 (1H, m), 3.29 (1H, dd, J=17.2Hz, J=38.4Hz), 3.37-3.50 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.11 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.10-7.17 (3H, m), 7.64-7.72 (2H, m), 12.34 (1H, bs).

ESI-MS : m/z = 416 (M+H⁺).

薬理試験例

以下に、本発明にかかる化合物の医薬としての有用性を示す薬理試験例を掲げる。

In vitro アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

1) 試験方法

アセチルコリンエステラーゼ源として、ラット脳ホモジネートを用いて、Ellmanらの方法¹⁾に準拠してエステラーゼ活性を測定した。マウス脳ホモジネートに、基質としてアセチルチオコリン、被検体及びDTNB[5,5'-ジチオビス(2-ニトロ安息香酸)]を添加し、インキュベーション後、産生したチオコリンがDTNBと反応し、生じる黄色産物を412nmにおける吸光度変化として測定し、アセチルコリンエステラーゼ活性を求めた。

各被験化合物のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を、50%阻害濃度(IC₅₀)として求めた。

¹⁾ ; Ellman.G.L., Courtney, K.D., Andres, V.and Featherstone, R.M., (1961),
Biochem.Pharmacol., 7, 88~95.

2) 被験化合物

各化合物を、それぞれ生理食塩水に溶解して用いた。

3) 結果

表 1

実施例	IC ₅₀ (nM)
1	0.38
4	0.47
5	0.82
6	1.7
1 1	0.7
1 2	1.2
1 4	1.4
1 5	0.32
1 7	0.89
塩酸ドネペジル	6.7

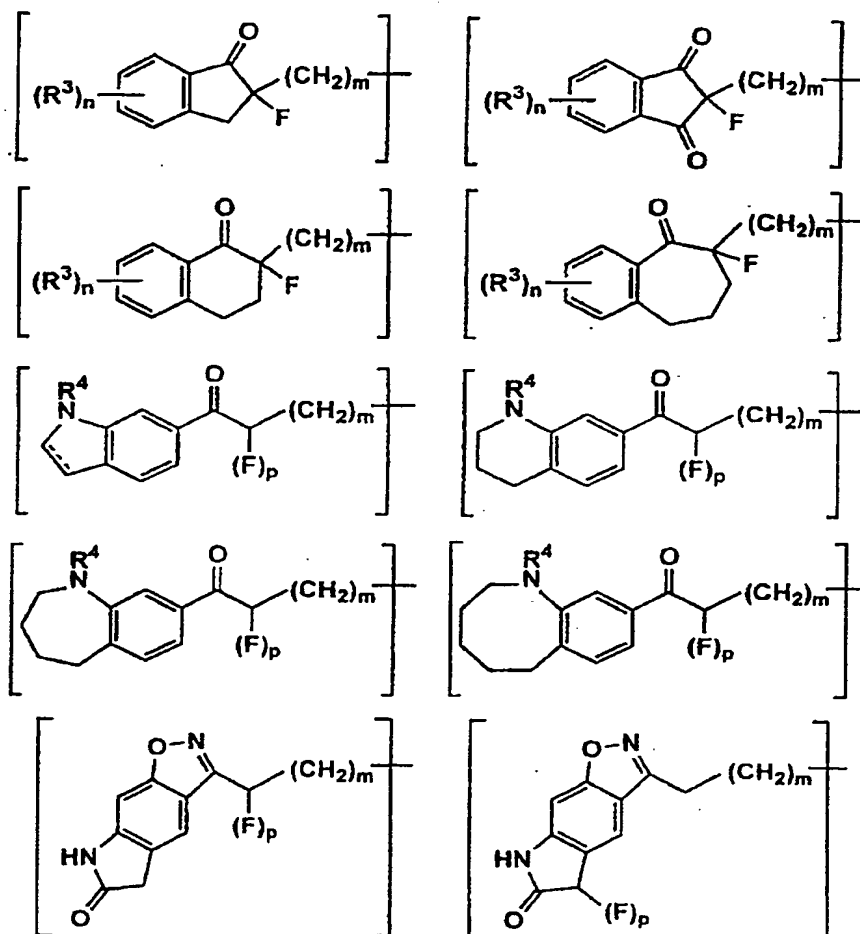
上記結果から、本発明にかかる化合物が有する優れた効果が明らかである。

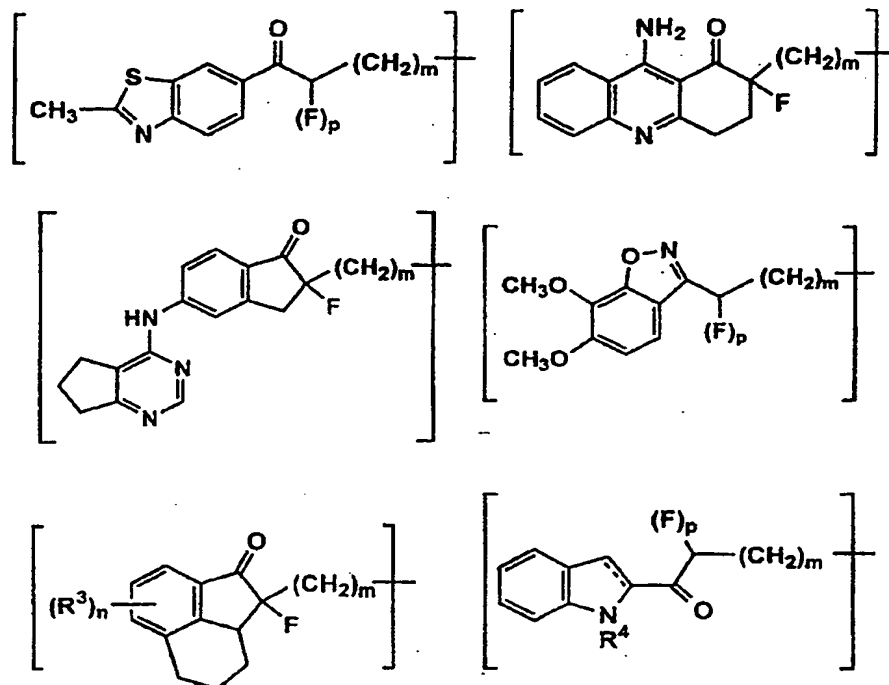
請求の範囲

1. 下記式 (I) で表される 4-置換ピペリジン誘導体フッ化物もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物、ただし、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンおよびその薬理的に許容される塩およびそれらの水和物を除く。



式中、 R^1 は下記置換基





(式中、 R^3 は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコシアルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、シアノ C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、シアノ C_{1-6} アルコキシ基、低級アシル基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアミド基、メルカプト基または C_{1-6} チオアルコキシ基を示す；

R^4 は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す；

下記式

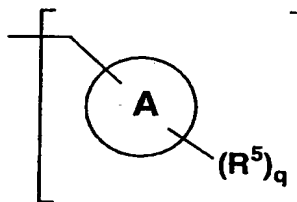
で表される結合は単結合または二重結合を示す；

m は0または1ないし6の整数を示す；

n は1ないし4の整数を示す；

p は1または2の整数を示す。) から選ばれたいずれかの基を示し；

R^2 は C_{3-8} シクロアルキルメチル基、2,2-(アルキレンジオキシ)エチル基または式

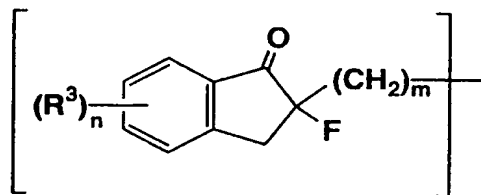


(式中、環Aはベンゼン環または複素環を示す；

R^5 はそれぞれ同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトリル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシアルコキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、シアノ C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、シアノ C_{1-6} アルコキシ基、低級アシル基、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアミド基、メルカプト基または C_{1-6} チオアルコキシ基を示し、さらに、 R^5 は2つの R^5 どうしで脂肪環、芳香環、ヘテロ環またはアルキレンジオキシ環を形成してもよい。；

q はそれぞれ0または1ないし5の整数を示す。)で表される基を示す。

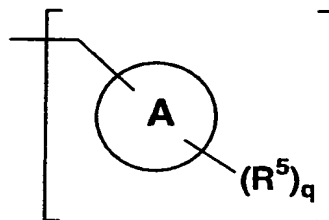
2. R^1 が式



(式中、 R^3 、 m および n は前記定義に同意義を示す。)で表される基である請求項1記載の4-置換ピペリジン誘導体フッ化物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物。

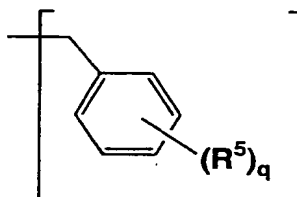
3. R^2 が式





(式中、環A、 R^5 およびqは前記定義に同意義を示す。)で表される基である請求項1記載の4-置換ピペリジン誘導体フッ化物もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物。

4. 環Aが式



(式中、 R^5 およびqは前記定義に同意義を示す。)で表される基である請求項3記載の4-置換ピペリジン誘導体フッ化物もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物。

5. 環Aが芳香族複素環である請求項3記載の4-置換ピペリジン誘導体フッ化物もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物。

6. 環Aがピリジン環である請求項3記載の4-置換ピペリジン誘導体フッ化物もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物。

7. qが1または2の整数である請求項1ないし6のいずれか1項に記載の4-置換ピペリジン誘導体フッ化物もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物。

8. 4-置換ピペリジン誘導体フッ化物が

(1) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジエトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、

(2) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]ピ

ペリジン

- (3) 1-ベンジル-4-[2-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]エチル]ピペリジン、
- (4) 4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン、
- (5) 4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(3-メチルベンジル)ピペリジン、
- (6) 1-シクロヘキシルメチル-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (7) 4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)メチルピペリジン、
- (8) 1-(4-ベンジルオキシベンジル)-4-[(5, 6-ジメトキシ-2-フルオロ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン、
- (9) 3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-フルオロ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン、
- (10) 3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2, 2-ジフルオロ-1-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-8-イル)-1-プロパノン、
- (11) 5, 7-ジヒドロ-3-[1-フルオロ-2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソオキサゾール-6-オン、
- (12) 5, 7-ジヒドロ-3-[1, 1-ジフルオロ-2-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]エチル]-6H-ピロロ[4, 5-f]-1, 2-ベンズイソオキサゾール-6-オン、
- (13) 1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-2-フルオロ-1-プロパノン および
- (14) 1-(2-メチル-6-ベンゾチアゾリル)-3-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-2, 2-ジフルオロ-1-プロパノンから選ばれた一種である請求項 1 記載の 4-置換ピペリジン誘導体フッ化物もしくはその薬理学的に許容される塩また

はそれらの水和物。

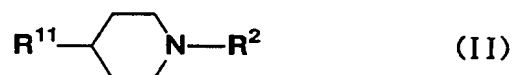
9. 請求項1記載の4-置換ピペリジン誘導体フッ化物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分としてなる医薬。

10. アセチルコリンエステラーゼ阻害剤である請求項9記載の医薬。

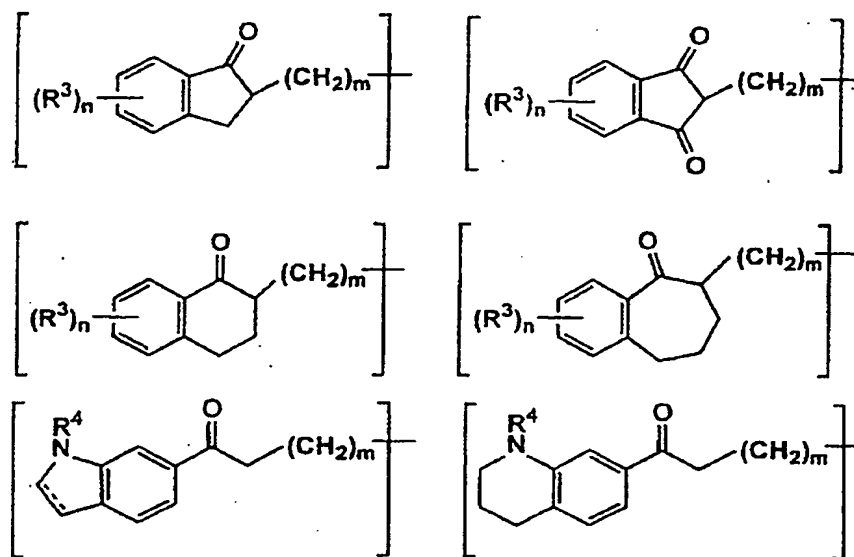
11. 各種老人性痴呆症、脳血管性痴呆または注意欠陥多動障害の治療・予防・改善剤である請求項9記載の医薬。

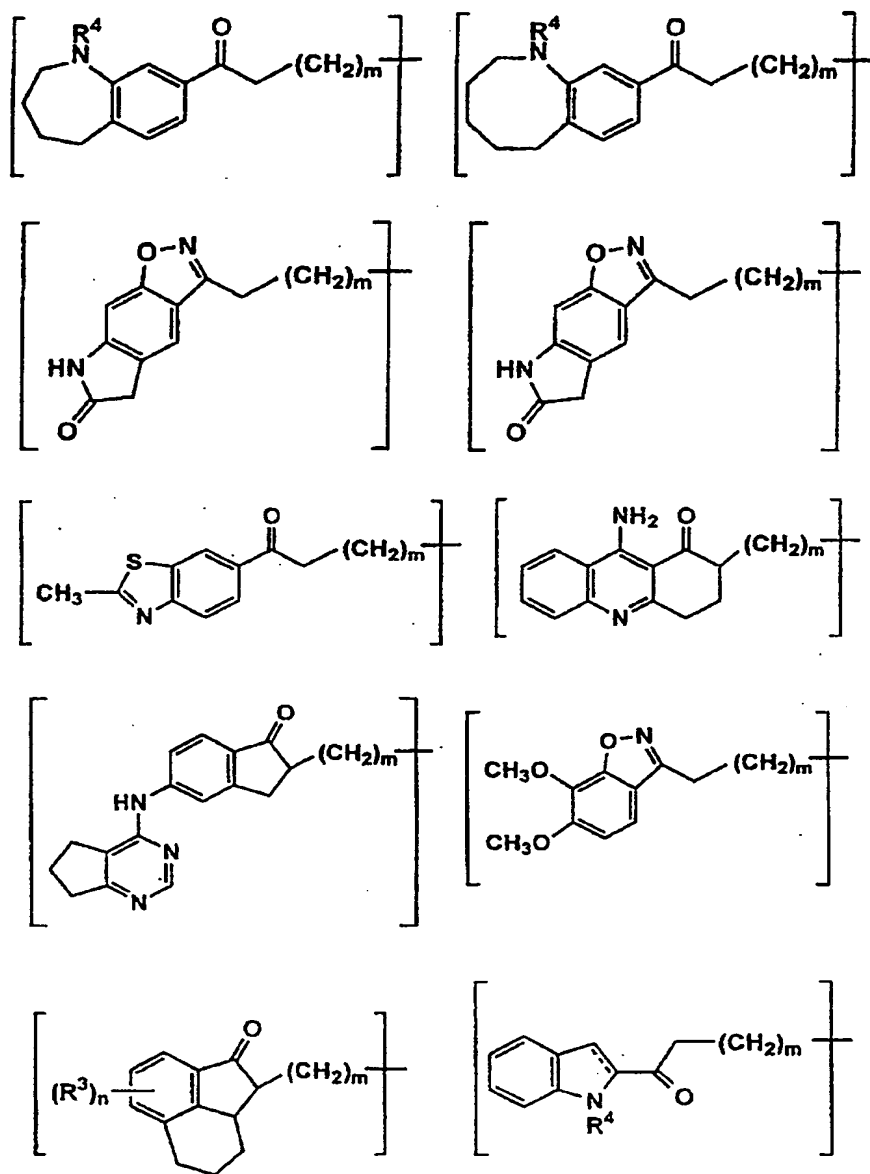
12. 各種老人性痴呆症がアルツハイマー型老年痴呆である請求項11記載の医薬。

13. 下記式(II)で表される4-置換ピペリジン誘導体（ただし、1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジンを除く）をフッ素化し、必要に応じて塩にすることを特徴とする請求項1記載の4-置換ピペリジン誘導体フッ化物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の製造法。



式中、 R^{11} は下記置換基





(式中、 R^3 、 R^4 、 n 、 m 、 p および下記式

====

で表される結合は前記定義に同意義を示す。) から選ばれたいずれかの基を示し;

R^2 は前記定義に同意義を示す。

14. フッ素化剤がN-フルオロベンゼンスルホンイミド、3-シクロヘキシル



-2-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-1,1-ジオキシド-1,2-ベンズイソチアゾールまたは2-フルオロ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンズイソチアゾール 1,1-ジオキシドである請求項13記載の4-置換ピペリジン誘導体フッ化物もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物の製造法。

15. 請求項1記載の4-置換ピペリジン誘導体フッ化物もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物を薬理学上有効量および薬理上許容できる担体を含む医薬組成物。

16. 請求項1記載の4-置換ピペリジン誘導体フッ化物もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与し、アセチルコリンエステラーゼ阻害が有効な疾患を予防・治療・改善する方法。

17. 請求項1記載の4-置換ピペリジン誘導体フッ化物もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与し、各種老人性痴呆症、脳血管性痴呆または注意欠陥多動障害を予防・治療・改善する方法。

18. 請求項1記載の4-置換ピペリジン誘導体フッ化物もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物をアセチルコリンエステラーゼ阻害が有効な疾患の予防・治療・改善剤を製造することに用いる用途。

19. 請求項1記載の4-置換ピペリジン誘導体フッ化物もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物をアセチルコリンエステラーゼ阻害剤を製造することに用いる用途。

20. 請求項1記載の4-置換ピペリジン誘導体フッ化物もしくはその薬理的に許容される塩またはそれらの水和物を各種老人性痴呆症、脳血管性痴呆または注意欠陥多動障害の予防・治療・改善剤を製造することに用いる用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01232

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IntCl ⁷ C07D211/32, 401/06, 405/06, A61K31/445, 31/4525, 31/4545, A61P25/28, 43/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IntCl ⁷ C07D211/32, 401/06, 405/06, A61K31/445, 31/4525, 31/4545, A61P25/28, 43/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN) REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 97/46526 (EISAI CO., LTD.), 11. December. 1997 (11.12.97) &US, 5985864, A &JP, 10-53576, A &AU, 9711530, A &ZA, 9705064, A &SK, 9801676, A &CN, 1221404, A	1-15, 18-20
A	EP, 229391, A1 (EISAI CO., LTD.), 22 July, 1987 (22.07.87) & AU, 8666906, A & JP, 62-234065, A & DK, 8606235, A & US, 4849431, A & US, 4942169, A & CA, 1279317, A	1-15, 18-20
A	JP, 7-133274, A (SANKYO COMPANY, LIMITED), 23 May, 1995 (23.05.95) (Family: none)	1-15, 18-20
A	EP, 535496, A1 (HOECHST ROUSSEL PHARM. INC.), 07 April, 1993 (07.04.93) & JP, 5-194387, A	1-15, 18-20
A	EP, 487071, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 27 May, 1992 (27.05.92) & CA, 2055947, A & JP, 5-140149, A	1-15, 18-20
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 29 May, 2000 (29.05.00)		Date of mailing of the international search report 06.06.00
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01232

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	& CN, 1062143, A & ZA, 9109252, A & US, 5273974, A JP, 4-21670, A (EISAI CO., LTD.), 24 January, 1992 (24.01.92) (Family: none)	1-15, 18-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01232

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16,17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter of claims 16, 17 corresponds to "a method for treatment of the human body by operation or therapy" stipulated in PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/01232

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

IntCl¹ C07D211/32, 401/06, 405/06,
A61K31/445, 31/4525, 31/4545, A61P25/28, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

IntCl¹ C07D211/32, 401/06, 405/06,
A61K31/445, 31/4525, 31/4545, A61P25/28, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 97/46526 (エーザイ株式会社), 11. 12月. 1997 (11. 12. 97) &US, 5985864, A &JP, 10-53576, A &AU, 9711530, A &ZA, 9705064, A &SK, 9801676, A &CN, 1221404, A	1-15, 18-20
A	EP, 229391, A1 (エーザイ株式会社), 22. 7月. 1987 (22. 07. 87) &AU, 8666906, A &JP, 62-234065, A &DK, 8606235, A &US, 4849431, A	1-15, 18-20

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29. 05. 00

国際調査報告の発送日

06.06.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

星野 紹 英 印

4P

8217

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	&US, 4942169, A &CA, 1279317, A	
A	JP, 7-133274, A (三共株式会社), 23. 5月. 1995 (23. 05. 95) ファミリーなし	1-15, 18-20
A	EP, 535496, A1 (HOECHST ROUSSEL PHARM. INC.), 7. 4月. 1993 (07. 04. 93) &JP, 5-194387, A	1-15, 18-20
A	EP, 487071, A1 (武田薬品工業株式会社), 27. 5月. 1992 (27. 05. 92) &CA, 2055947, A &JP, 5-140149, A &CN, 1062143, A &ZA, 9109252, A &US, 5273974, A	1-15, 18-20
A	JP, 4-21670, A (エーザイ株式会社), 24. 1月. 1992 (24. 01. 92) ファミリーなし	1-15, 18-20

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 16, 17 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
PCT規則39.1(iv)に規定される「手術又は治療による人体の処置方法」に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

